

**Univerzita Karlova v Praze
Přírodovědecká fakulta**

Organická chemie



Mgr. Aneta Kadlčíková

Vývoj a syntéza nových katalyzátorů na bázi bipyridinů

The Synthesis and Development of New Catalysts with Bipyridine Scaffold

Disertační práce

Školitel: Prof. RNDr. Martin Kotorá, Csc.

Praha, 2011

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 13.9. 2011

Poděkování:

Na tomto místě bych ráda poděkovala především mému školiteli Prof. RNDr. Martinu Kotorovi Csc. za vedení mé disertační práce, za cenné rady a trpělivost při jejím vypracování. Dále bych chtěla poděkovat RNDr. Stanislavu Hilgardovi Csc. za měření infračervené spektroskopie, RNDr. Ireně Valetrové Csc. za měření spekter pomocí HPLC a RNDr. Ivaně Císařové za měření rentgenových struktur. Můj dík patří také mým kolegům a spolupracovníkům, především z laboratoří 18 a 142.

Největší dík patří celé mé rodině, která mě podporovala po celou dobu mých studií.

Obsah

1.	Úvod	7
2.	Přehled současného stavu problematiky	8
2.1	[2+2+2]-Cyklotrimerizace alkynů s nitrily	8
2.1.1	[2+2+2]-Cyklotrimerizace-historie a mechanismus	8
2.1.2	Aplikace [2+2+2]-cyklotrimerizace alkynů s nitrily v organické syntéze	10
2.2	Allylace aldehydů katalyzovaná <i>N</i> -oxidy	11
2.2.1	Přehled dosud připravených <i>N</i> -oxidů použitých při allylacích aldehydů	12
2.2.2	Allylace aldehydů katalyzovaná <i>N</i> -oxidy	19
2.3	Allylace aldehydů katalyzované Lewisovskými kyselinami	23
2.4	Enantioselektivní otevírání epoxidů katalyzované <i>N</i> -oxidy	25
2.4.1	Otevírání epoxidů, S _N 2 reakce	25
2.4.2	Enantioselektivní otevírání epoxidů	26
3.	Cíl disertační práce	30
4.	Výsledky a diskuze	31
4.1	Příprava nesymetricky substituovaných bis(tetrahydroisochinolinů)	32
4.1.1	Příprava hexadeka-1,7,9,15-tetraynu	32
4.1.2	Cyklotrimerizace hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s dvěma různými nitrily	32
4.2	Oxidace bis(tetrahydroisochinolinů) na bis(tetrahydroisochinolin)- <i>N,N'</i> -dioxidy	36
4.3	Asymetrická allylace aldehydů, katalyzovaná BTHC- <i>N,N'</i> -dioxidem	38
4.3.1	Allylace aromatických aldehydů	38
4.3.2	Allylace alifatických aldehydů	40
4.3.3	Krotylace benzaldehydu	41
4.3.4	Synthetická aplikace homoallylalkoholů v přípravě prekurzoru Diosponginu	42
4.4	Asymetrická allylace α,β -nenasycených aldehydů, katalyzovaná BTHC- <i>N,N'</i> -dioxidem	43
4.4.1	Allylace aromatických α,β -nenasycených aldehydů	44
4.4.2	Allylace alifatických α,β -nenasycených aldehydů	46

4.4.3	Synthetická aplikace homoallylalkoholů v přípravě (S)-(-)-Goniothalaminu	47
4.5	Asymetrická allylace <i>ortho</i> -substituovaných aromatických aldehydů, katalyzovaná BTHC- <i>N,N'</i> -dioxidem	48
4.6	Asymetrické otevírání <i>meso</i> -epoxidů katalyzované BTHC- <i>N,N'</i> -dioxidem	53
5.	Experimentální část	58
6.	Závěr	81
7.	Seznam literatury	82
8.	Seznam zkratk	86
9.	Přehled autorových publikací	87
10.	Abstrakt v českém jazyce	88
11.	Abstract in english	90

1. Úvod

Tématem této disertační práce je příprava nových organokatalyzátorů na bázi chirálních bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů a jejich aplikace v enantioselektivní syntéze přírodních látek a jejich prekurzorů.

Obecným trendem v organokatalýze je příprava nových katalyzátorů, které by poskytovaly vyšší enantioselektivitu reakcí při použití co nejmenšího množství katalyzátoru (řádově jednotky procenta až promile). Důležitým faktorem pro výběr katalyzátoru je především jeho krátká, levná a efektivní syntéza.

Výhodou organokatalýzy oproti využití klasických kovových katalyzátorů je cena a především fakt, že odpadem reakce není přechodný kov, který se z reakční směsi často špatně odděluje a v neposlední řadě může poškozovat životní prostředí.

N-oxidy vystupují jako Lewisovské báze díky volnému elektronovému páru na atomu kyslíku a dobře tak reagují s Lewisovskými kyselinami. Tato práce se zabývá reakcemi, kde dochází k aktivaci organokřemičitých sloučenin Lewisovskými bázemi, jako jsou allylace aldehydů allyltrichlorsilanem a otevírání epoxidů reakcí s tetrachlorsilanem. Jelikož při syntéze léčiv a přírodních látek je důležitá optická čistota sloučenin, jsou obvykle připravovány organokatalyzátory, které ve své molekule nesou chirální informaci. Pro přípravu chirálních katalyzátorů je výhodnější syntéza opticky čistého enantiomeru, díky které můžeme předejít finančně a časově náročnému dělení racemické směsi.

2. Přehled současného stavu problematiky

2.1 [2+2+2]-Cyklotrimerizace alkynů s nitrily

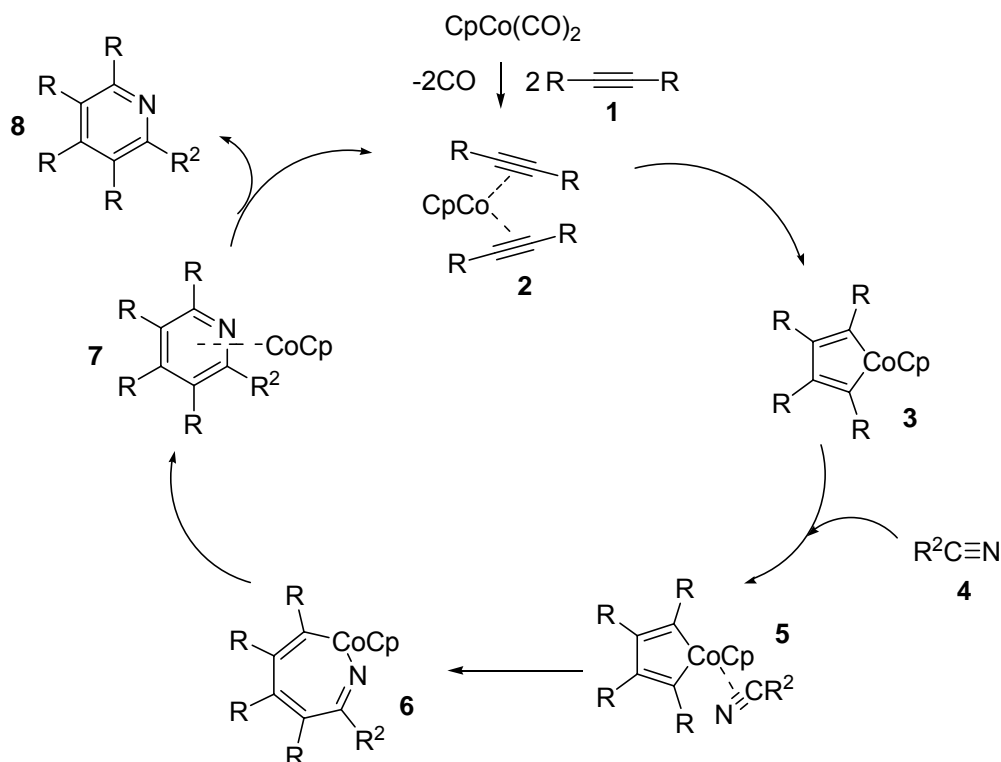
[2+2+2]-Cyklotrimerizace je cykloadice, které se účastní 6π elektronů 3 trojných vazeb, katalyzovaná komplexem přechodného kovu. Do reakce mohou vstupovat jak alkyny, tak nitrily, tudíž je to velmi výhodná metoda pro přípravu aromatických a heterocyklických sloučenin s pyridinovým kruhem.

2.1.1 [2+2+2]-Cyklotrimerizace-historie a mechanismus

První cyklotrimerizace alkynu s nitrilem byla provedena již v 19. století, kdy Sir William Ramsay připravil malé množství pyridinu tak, že nechal rozžhavenou železnou trubkou proudit směs acetyleny s kyanovodíkem.¹ O dalších téměř sto let později, v roce 1973, byla popsána [2+2+2]-cyklotrimerizace alkynů s nitrily skupinou profesora Wakatsukiho, která provedla reakci difenylacetyleny s benzonitrilem katalyzovanou $\text{CpCo}(\text{PPh}_3)_2$.² V roce 1974 byly publikovány katalytické cyklotrimerizace různých alkynů a alkynů s nitrily skupinou profesora Vollhardta za pomoci dodnes nejvíce využívaného komplexu jednomocného kobaltu $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Tehdy byl také navrhnout dodnes všeobecně přijímaný mechanismus cyklotrimerizace, který je stejný pro všechny sloučeniny mající v molekule trojnou vazbou (schéma 2.1).³

Celý katalytický cyklus začíná disociací dvou ligandů oxidu uhelnatého, čímž vznikne z 18 elektronového komplexu komplex 14 elektronový a uvolní se tak koordinační místa. 2 molekuly alkynu **1** se trojnou vazbou koordinují k atomu kobaltu a vzniká tak elektronový bisalkynový komplex **2**. Následuje vznik kobaltacyklopentadienu **3** (oxidačně-redukční reakcí), ke kterému se koordinuje svou trojnou vazbou nitril **4** a vzniká tak komplex **5**. Dále dojde k inserci trojné vazby a ke vzniku kobaltacykloheptatrienu **6**, který se reduktivní eliminací rozkládá na arenový komplex **7**. Poté dojde k dekomplexaci a vzniká produkt **8** a katalyzátor vstupuje zpět do katalytického cyklu.

Schéma 2.1



Co se týče regioselectivity reakce (tj. poloha substituentů na vznikajícím aromátu) u nesymetricky substituovaných alkyneů a nitrilů, vznikají při tvorbě metalacyklopentadienu **3** téměř výhradně 2,5-substituované intermediáty. V dalším kroku, při inserci poslední trojné vazby a vzniku metalacykloheptatrienu **3**, je regioselectivita reakce ovlivňována především velikostí substituentu, tedy sterickými faktory.⁴

Nejčastěji využívanými katalyzátory při cyklotrimerizacích jsou, jak již bylo řečeno, komplexy kobaltu, ale je možné využít i komplexů jiných přechodných kovů (Ni⁵, Rh⁶, Ru⁷) a to v závislosti na charakteru reaktantů. Zásadním krokem celého katalytického cyklu je disociace ligandů z komplexu, čímž dojde k uvolnění koordinačních míst. Tento krok je ovlivněn povahou ligandu, neboť každý ligand disociuje za jiné teploty, například ethylen odstupuje již při 0 °C, ale oxid uhelnatý až při teplotě nad 140 °C.⁸ Cyklotrimerizace mohou probíhat za klasických termických podmínek, ale také fotochemicky,⁹ nebo za účinku mikrovlnného záření.¹⁰

2.1.2 Aplikace [2+2+2]-cyklotrimerizace alkynů s nitrily v organické syntéze

[2+2+2]-Cyklotrimerizace alkynů s nitrily je reakce hojně využívaná v organické syntéze, ať už při přípravě přírodních látek, makrocyclů, heterocyklických sloučenin a především sloučenin na bázi pyridinu, kterými se zabývá tato disertační práce.

Jednou z prvních aplikací [2+2+2]-cyklotrimerizace při přípravě bipyridinů byla reakce pikolinnitrilu s acetylenem, která proběhla úspěšně s výtěžkem 95% (schéma 2.2).¹¹ O 20 let později byla provedena syntéza methoxysubstituovaných bipyridinů reakcí 5-hexynnitrilu a 1,3-diynu, katalyzovaná opět komplexem jednomocného kobaltu, výtěžek této reakce byl 67% (schéma 2.3).¹² Výhodou tohoto způsobu syntézy bipyridinů, oproti dříve využívaným kaplinkům,¹³ je fakt, že reakce probíhá v jednom kroku a šetří tak čas i finanční náklady.

Schéma 2.2

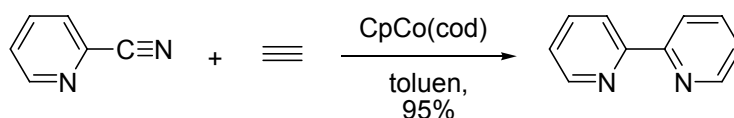
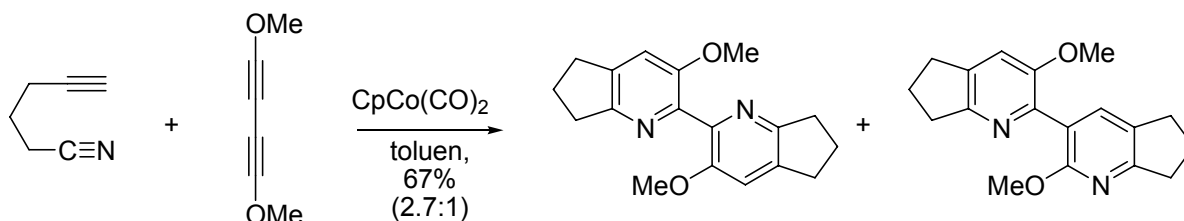
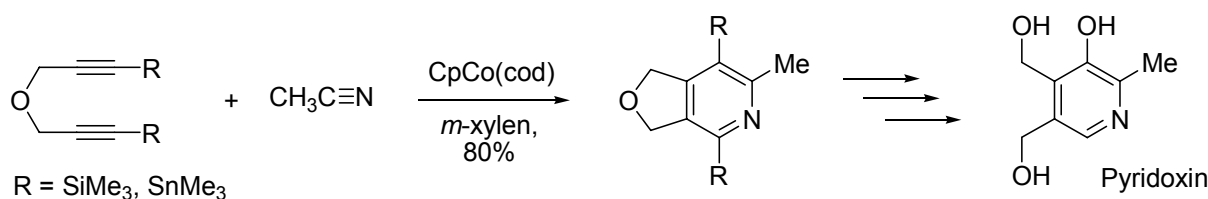


Schéma 2.3



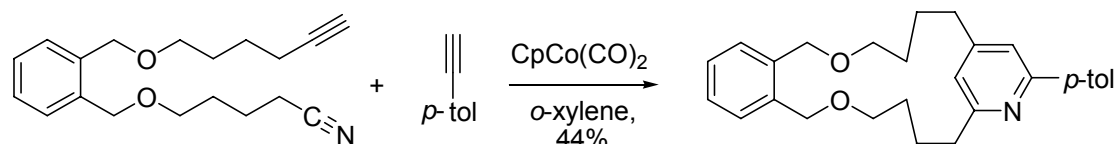
[2+2+2]-cyklotrimerizace byla také klíčovým krokem při syntéze přírodní látky pyridoxin (složka životně důležitého vitamínu B6). Do reakce vstupoval bis(3-trimethylsilyl)propargyl ether s acetonitrilem. Jako katalyzátor byl využit komplex kobaltu a výtěžek této reakce byl 84% (schéma 2.4).¹⁴ Alternativně byla tato reakce provedena úspěšně také s jiným etherem, kde místo trimethylsilylové skupiny, byla na trojných vazbách přítomna trimethylstannanová skupina.¹⁴

Schéma 2.4



[2+2+2]-Cyklotrimerizaci lze výhodně využít také při uzavírání kruhů s velkým počtem uhlíků, tedy při přípravě makrocyklů. Jedním z těchto příkladů je reakce ynnitrilu s alkyнем, katalyzovaná pomocí $\text{CpCo}(\text{CO})_2$, kde výtěžek reakce je 44% (schéma 2.5).¹⁵

Schéma 2.5



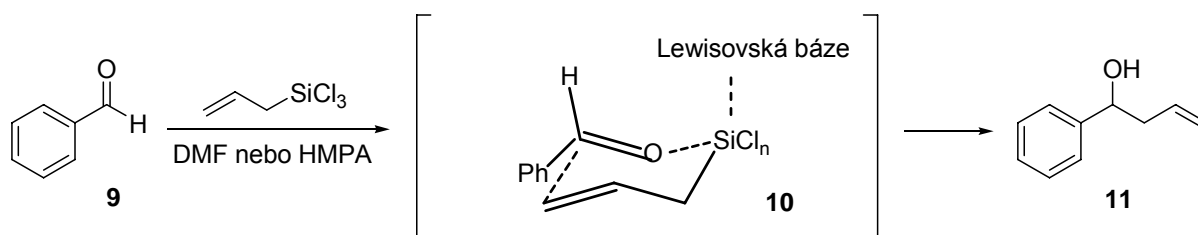
2.2 Allylace aldehydů katalyzovaná *N*-oxidy

Nukleofilní adice na karbonylové sloučeniny je jedna ze stěžejních oblastí organické syntézy, zahrnující například adice organokovových sloučenin. Jako typické příklady mohou sloužit Grignardova či organolithná činidla.¹⁶ Díky organokatalýze je možné provádět nukleofilní adici na karbonylové sloučeniny mnohem efektivněji za mírnějších podmínek a především enantioselektivně. Allylace aldehydů allylsilany (Sakurai-Hosomiho reakce), katalyzovaná Lewisovskými kyselinami byla již dříve hojně využívanou reakcí, avšak nebylo možné získat opticky čisté produkty, tj. reakce probíhala s malou asymetrickou indukcí.¹⁷ Alternativní verze této reakce využívá katalýzu pomocí Lewisovských bazí, kde jako jedna z možných skupin těchto látek vystupují chirální sloučeniny obsahující v molekule *N*-oxidovou funkční skupinu.^{18,19,20,21} Díky schopnosti těchto sloučenin katalyzovat adice s vysokou enantioselektivitou, logicky vzrůstá snaha připravovat nové typy katalyzátorů, které by umožnily dosahovat ještě lepší enantioselektivitu.

Allylací různě substituovaných aldehydů vznikají chirální homolallylalkoholy, které mohou být dále využity jako výchozí látky pro přípravu důležitých přírodních sloučenin.²² Tato historie začala roku 1994, kdy skupiny profesorů Denmarka a Kobayashiho zjistily, že DMF a HMPA slouží nejen jako rozpouštědlo, ale zároveň i jako Lewisovská báze aktivující

atom křemíku na allyltrichlorsilanu za tvorby hypervalentních silikátů. Ty poté reagují s benzaldehydem **9** přes cyklický, židličkový transitní stav **10** (detekován pomocí ^{29}Si NMR), za tvorby odpovídajících homoallylalkoholů **11** (Schéma 2.6).²³ Podobnou nukleofilitu vůči atomu křemíku vykazují i *N*-oxidy, které mohou být navíc zdrojem chirální informace. Proto zaznamenala organokatalýza od roku 1998 v této oblasti nebývalý rozvoj.

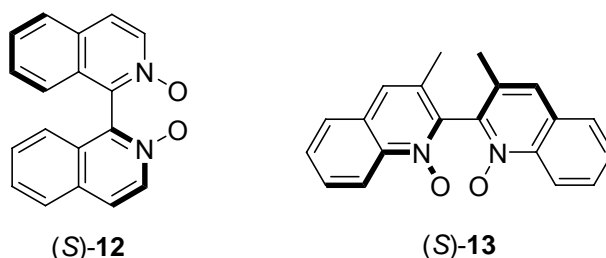
Schéma 2.6



2.2.1 Přehled dosud připravených *N*-oxidů použitých při allylacích aldehydů

První chirální bipyridin-*N,N'*-dioxid **12** byl připraven a rozdělen na enantiomery v roce 1992 Fujiim (obrázek 2.1).²⁴ Jeho první využití spolu s chirálním bipyridin-*N,N'*-dioxidem **13**, jako katalyzátorů enantioselektivních reakcí, bylo provedeno roku 1997 skupinou prof. Nakajimy (obrázek 2.1).¹⁸ Tyto katalyzátory jsou, jako většina bipyridin-*N,N'*-doxidů, axiálně chirální podél osy spojující obě aromatická jádra. Příslušné výchozí bipyridiny byly oxidovány pomocí MCPBA na racemické dioxidy a jednotlivé enantiomery byly poté odděleny nejprve pomocí chirální HPLC a později kokrystalizací s (*R*) nebo (*S*)-Binolem.

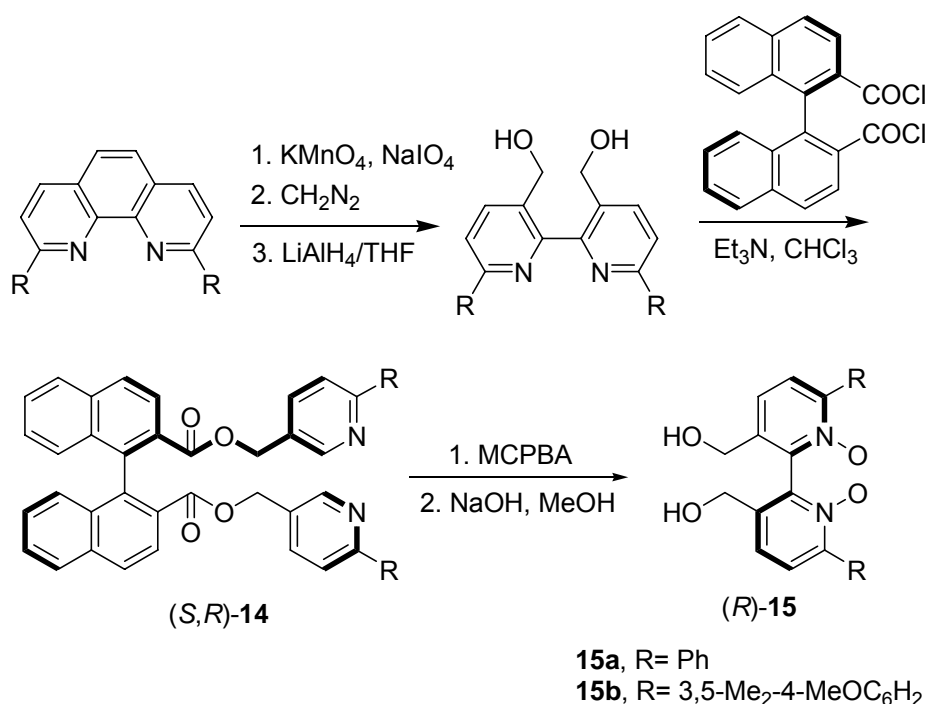
Obrázek 2.1



Další axiálně chirální bipyridin-*N,N'*-dioxid **15** byl připraven o několik let později, roku 2002 skupinou prof. Hayashiho.¹⁹ Celá syntéza vycházela z fenantrolinu, který byl oxidací převeden na dikyselinu, ta na ester a jeho redukcí vznikl příslušný diol. Rozdělení na

enantiomery bylo provedeno pomocí reakce s (*R*)-2,2'-bis(chlorkarbonyl)-1,1'-binaftalenu, který reakcí s diolem poskytnul převážně diastereoizomerní ester (*S,R*)-**14** (kinetický produkt), který vznikal přednostně před esterem (*R,R*)-**14** (v poměru 17:1). Po rozdělení obou isomerů klasickou kolonovou chromatografií, byly tyto látky oxidovány na příslušné *N,N'*-dioxidy a poté byly estery hydrolýzou převedeny na finální *N,N'*-dioxidy (*R*)-**15** a (*S*)-**15** (schéma 2.7).

Schéma 2.7

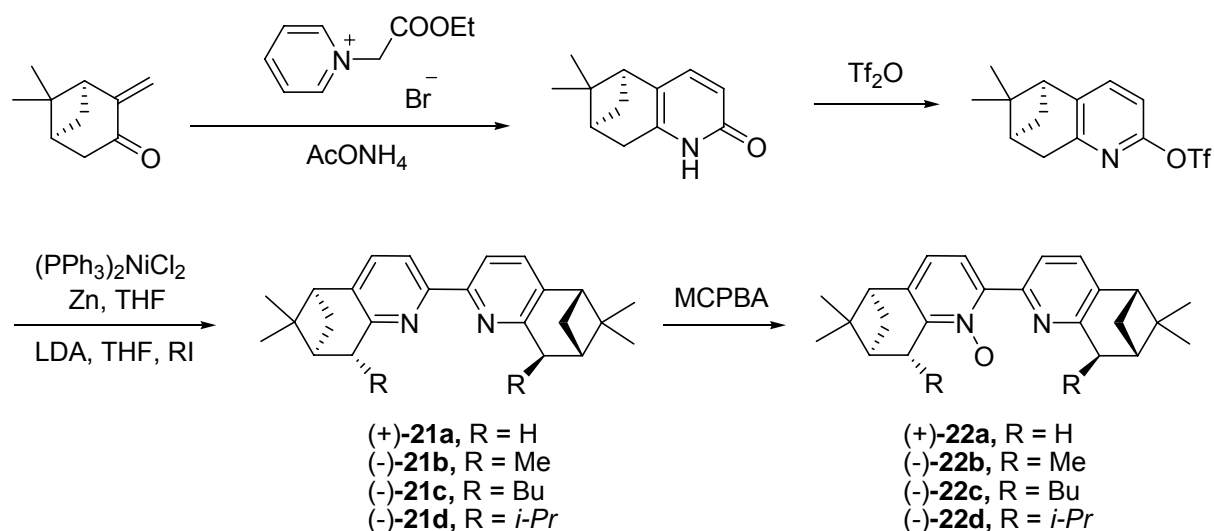


Zcela nový přístup k přípravě *N*-oxidů vypracovala skupina profesora Kočovského, která založila syntézu nových katalyzátorů na použití chirálních přírodních látek jako výchozích materiálů. Celá syntéza vycházela z (-)-β-pinenu, který byl ozonolýzou převeden na (+)-nonpinon. Ten byl dále přes oxim převeden reduktivní acetylací na amid a poté byla provedena Vilsmeier-Haackova reakce za vzniku chlorem substituovaného derivátu pyridinu. Následoval homokaplink, který dal vzniknout bipyridinu **16** (PINDY). Na závěr byla provedena oxidace pomocí MCPBA, která v závislosti na použitých podmínkách dala vzniknout katalyzátorům na bázi derivátu terpenových *N*-oxidů-**17a** (PINDOX), **17b** a **18a-18d** (schéma 2.8).^{20a-c}

Dalším strukturně podobným analogem PINDOXU byl katalyzátor **20** (METHOX) a jeho další deriváty. Jeho příprava vycházela z komerčně dostupného (+)-α-pinenu, který byl převeden fotochemickou oxidací na pinokarvon. Kondenzační reakcí s Kröhnkeho solí vznikl

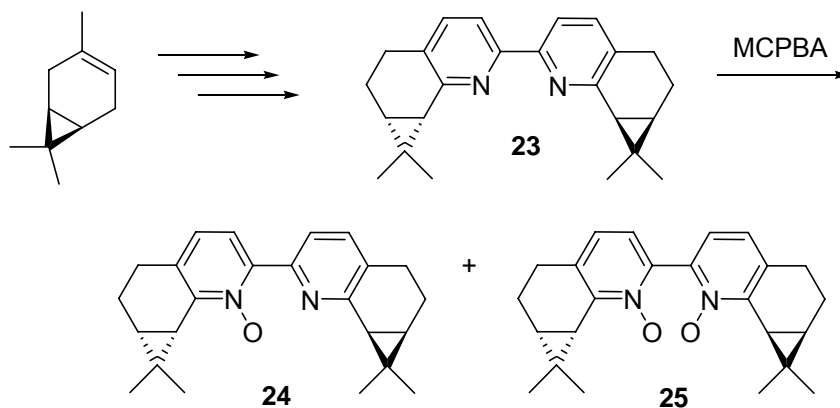
Dalšími analogy této řady jsou katalyzátory **22a-22d**, které opět vycházejí z pinokarvonu, který je kondenzační reakcí s Kröhnkeho solí převeden na pyridon. Trifluormethylsulfonát, získaný v dalším kroku, byl homokaplinkem a následnou alkyací převeden na bipyridin **21a-21d** (**21a** = *iso*-PINDY) Následnou oxidací pomocí MCPBA byly získány katalyzátory **22a-22d** (schéma 2.10).^{20a,c}

Schéma 2.10



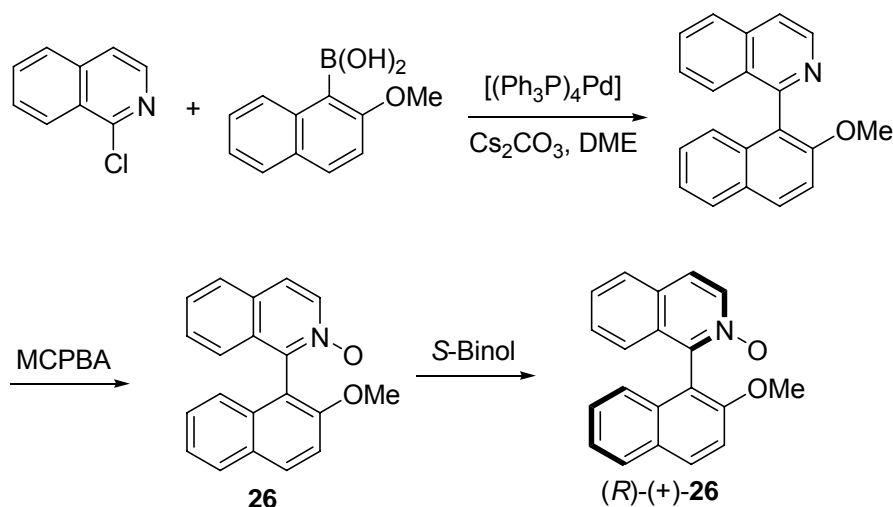
Řadu terpenových derivátů pyridinu doplňují strukturně zajímavé *N*-oxidy **24** a **25**. Bipyridin **23** (CANDY) byl v tomto případě připraven několika krokovou syntézou z komerčně dostupného (+)-3-karenu a klasickou oxidací pomocí MCPBA byly připraveny produkty **24** a **25** (schéma 2.11).^{20g}

Schéma 2.11



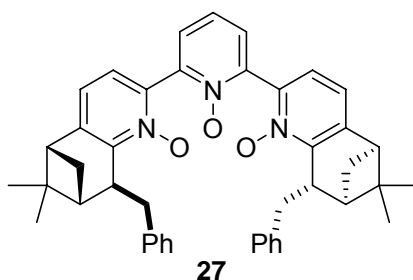
Dalším příkladem katalyzátoru z dílny profesora Kočovského je *N*-oxid **26** (QUINOX), jehož příprava je založena na odlišném přístupu než doposud a to na využití komerčně dostupného 1-chlor-isochinolinu. Jeho Suzuki-Miyaurovým kaplinkem s boronovou kyselinou byl připraven derivát arylisochinolinu, jehož oxidací pomocí MCPBA vznikl racemický produkt **26**. Kokrytalizací s (*S*)-(-)-Binolem se podařilo získat čistý enantiomer (*R*)-(+)-**26** (schéma 2.12).^{20f}

Schéma 2.12



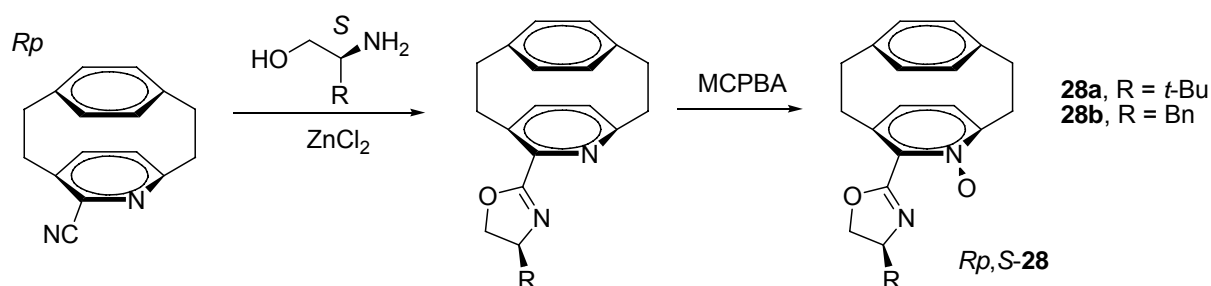
Roku 2004 byl připraven skupinou prof. Kwonga jeden za mála *N,N,N*-trioxidů, katalyzátor **27** (obrázek 2.2).²⁵

Obrázek 2.2



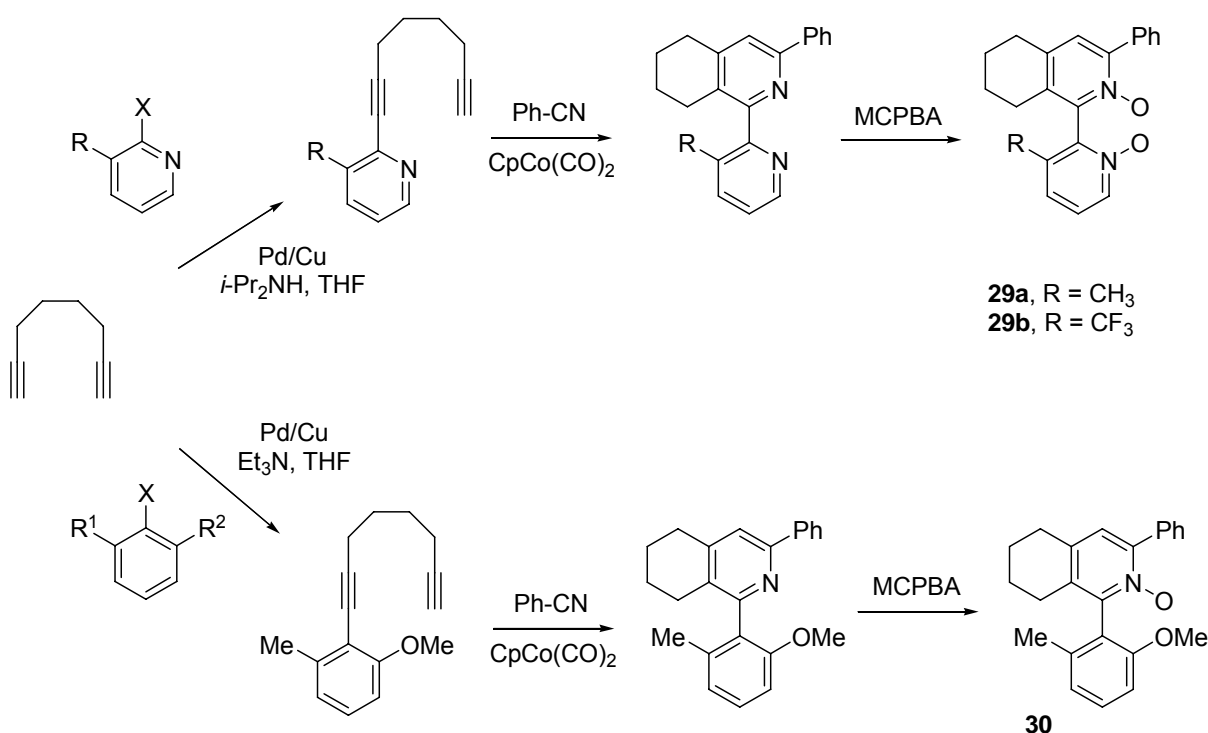
Strukturně zajímavé jsou také *N*-oxidy, které byly roku 2006 připravené skupinou profesora Andruse, mající v molekule paracyklofanovou jednotku. Jejich syntéza je založena na reakci kyanoskupiny paracyklofanu s opticky čistým alkoholem za vzniku oxazolinu a následnou oxidací pomocí MCPBA za vzniku katalyzátoru **28** (schéma 2.13).²⁶

Schéma 2.13



Roku 2006 byla publikována naší laboratoří série nových katalyzátorů na bázi derivátů pyridinu. Syntéza byla založena na Sonogashirově kaplinku komerčně dostupného 1,7-oktadiynu s haloderiváty pyridinu či benzenu. Vzniklé pyridyldiyny a aryldiyny byly poté cyklotrimerizovány s benzonitrilem a následné intermediáty, po oxidaci pomocí MCPBA, daly vzniknout příslušným racemickým katalyzátorům **29a-29b** a **30**. Jednotlivé enantiomery dioxidů byly od sebe odděleny kokrystalizací s opticky čistým Binolem, nebo pomocí semipreparativní HPLC (schéma 2.14).^{21a,b}

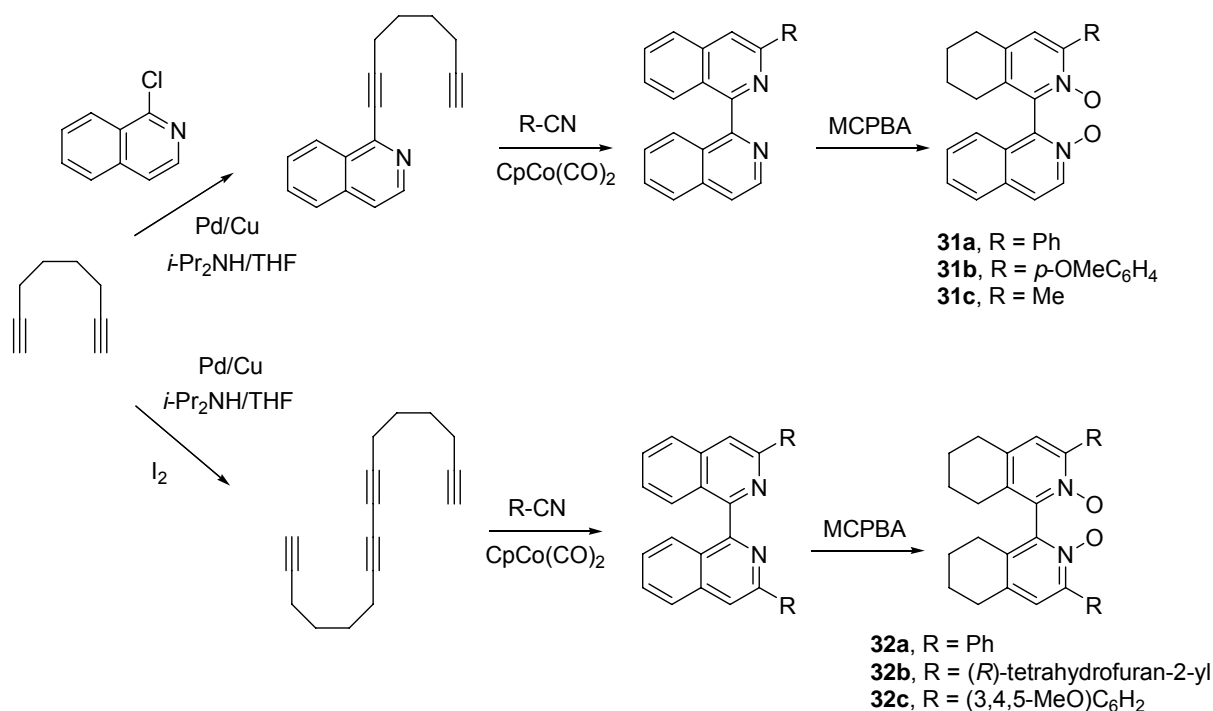
Schéma 2.14



Podobný syntetický přístup byl aplikován i při syntéze derivátů isochinolin-*N*-oxidů, publikovaných naší laboratoří v letech 2006-2008. Postup přípravy sloučenin **31a-31c** byl totožný s přípravou předchozích katalyzátorů **29** a **30**. V posledním případě, u syntézy

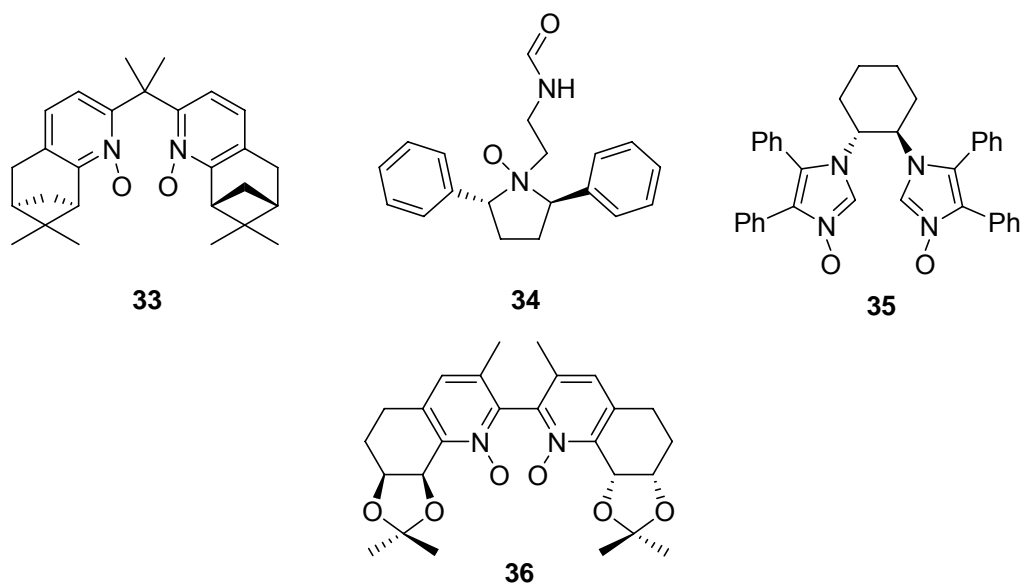
katalyzátorů **32a-32c**, byla nejprve provedena dimerizace 1,7-oktadiynu na 1,7,9,15-oktadekatetrayn, a pak následovala cyklotrimerizace s nitrilem za stejných podmínek jako v předchozích případech. Výsledný produkt **32b** byl směsí dvou diastereoisomerů (*RRR*) a (*RSR*), protože byl použit jako reaktant chirální nitril, bylo možno tyto izomery oddělit klasickou kolonovou chromatografií (schéma 2.15).^{21c,d}

Schéma 2.15



V následujících letech bylo připraveno ještě několik strukturně zajímavých katalyzátorů **33**²⁷, **34**²⁸, **35**²⁹, **36**³⁰, jejichž příprava obvykle vychází z již dříve uvedených syntetických přístupů (obrázek 2.3).

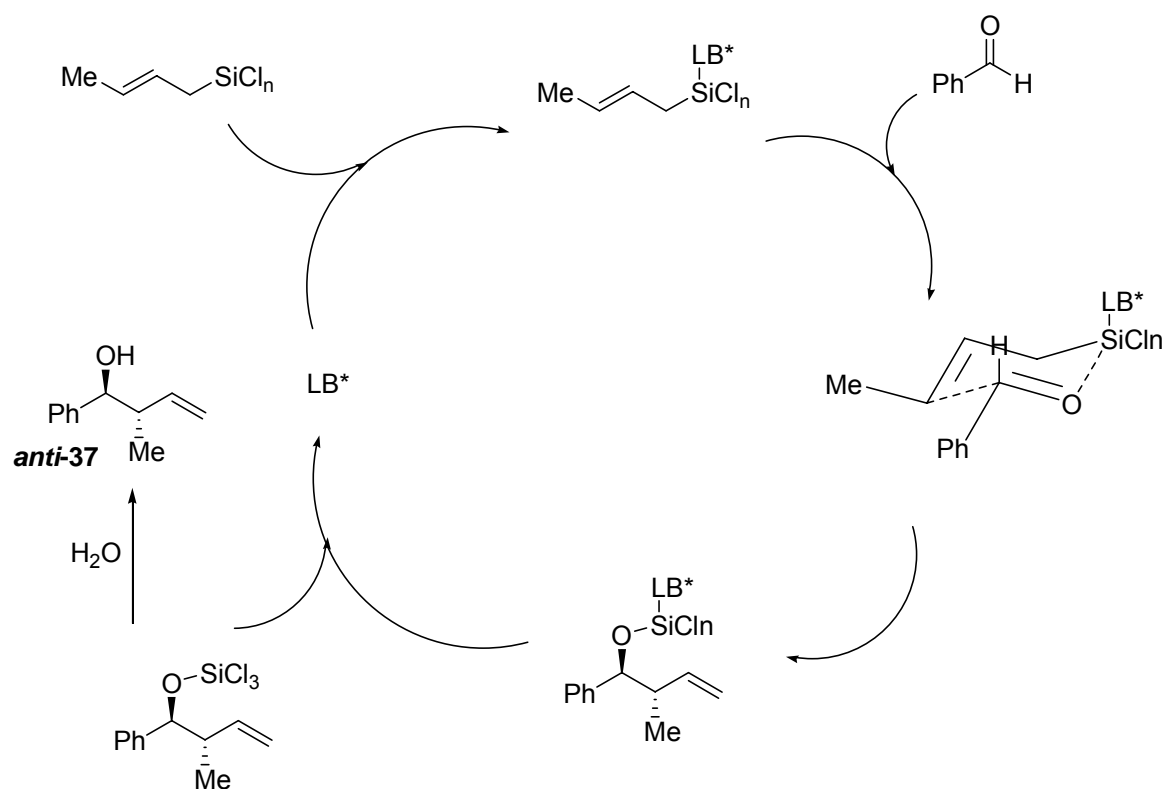
Obrázek 2.3



2.2.2 Allylace aldehydů katalyzovaná *N*-oxidy

Jak již bylo řečeno v úvodu této kapitoly, allylace aldehydů, katalyzovaná Lewisovskou bází, probíhá přes cyklický tranzitní stav, což bylo dokázáno reakcí benzaldehydu s *trans*-krotyltrichlorsilanem (schéma 2.16).^{18, 19} Lewisovskou bází aktivovaný silan reaguje s benzaldehydem přes cyklický tranzitní stav, což je nejvýhodnější sterické uspořádání pro vznik homoallylalkoholu (*anti*-37). Poté se Lewisovská báze vrací zpět do katalytického cyklu.

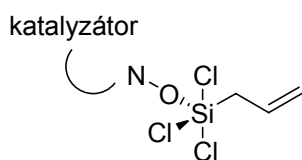
Schéma 2.16



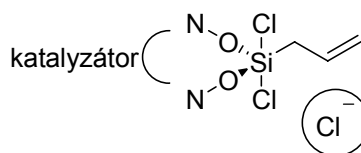
Důležitým aspektem celého mechanismu allylace aldehydů, katalyzované *N*-oxidy, je koordinace funkčních *N-O* skupin ke křemíku a vznik jeho hypervalentních intermediátů. Obecně přijímaným a experimentálně i teoretickými výpočty potvrzeným mechanismem pro reakce pyridin-mono-*N*-oxidů je vznik neutrálního pentakoordinovaného intermediátu Si, tzv. asociativní mechanismus (obrázek 2.4a).³¹ V případě, kdy do reakce vstupuje *N,N'*-dioxid se předpokládají 2 možné mechanismy, asociativní nebo disociativní. V prvním případě se ke křemíku váže pouze jedna *N-O* skupina (monodentátní) a vzniká stejný neutrální pentakoordinovaný intermediát Si jako u mono-*N*-oxidu (obrázek 2.4a), zatímco druhý mechanismus předpokládá vazbu obou *N-O* skupin (bidentátní) za současného odstoupení Cl^- a vzniku iontového pentakoordinovaného Si-intermediátu. (obrázek 2.4b). Vliv na mechanismus allylací má také použité rozpouštědlo, které ovlivňuje enantioselektivitu reakce. V méně elektrofilních rozpouštědlech (toluen, PhCl , THF, EtOAc) je pravděpodobně preferován neutrální průběh reakce, zatímco u elektrofilních rozpouštědel (MeCN , DCM) dochází ke stabilizaci Cl^- a je tudíž upřednostňován iontový mechanismus.³² Je třeba také zmínit nedávnou studii, založenou na teoretických výpočtech allylace aldehydů, katalyzovanou bis(isochinolin)-*N,N'*-dioxidem v toluenu, kdy byl jako energeticky nejvýhodnější tranzitní

stav popsána stabilizace pomocí „polární kapsy“ N,N' -dioxidu, kde se uplatňují především vazby dipól-dipól a slabé vazebné interakce.³³

Obrázek 2.4a

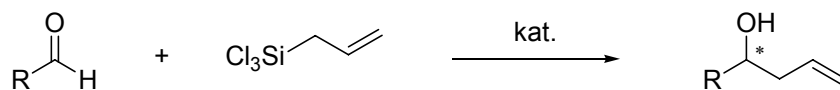


Obrázek 2.4b



Stěžejní vliv na výtěžky a enantioselektivitu allylací má struktura katalyzátoru. Obecně lze říci, že pro allylace benzaldehydů je výhodná přítomnost aromatického jádra v molekule katalyzátoru, protože tak může docházet k výhodným π - π interakcím. Nejlepší výsledky allylací aromatických aldehydů, katalyzovaných vybranými N -oxidy (schéma 2.17) jsou shrnuty v tabulce 2.1. Pro srovnání byly vybrány reakce nesubstituovaného benzaldehydu, aldehydu obsahujícího v *para*-poloze elektrondonorní substituent (4-OMe, nebo 3,4-OMe) a aldehydu s elektronakceptorní skupinou (4-CF₃, 4-NO₂). Nejvýhodnější katalyzátor je ten, který poskytuje nejvyšší enantioselektivitu reakcí, při co nejnižším použitém molárním množství a je tolerantní k elektrondonorním/akceptorním skupinám na aldehydu. Velkou roli hraje také doba reakce, neboť některé katalyzátory poskytují produkt v řádech hodin, jiné v řádech dní. Jedním z nejlepších výsledků bylo dosaženo s katalyzátorem (+)-**20**, kdy byly homoallylalkoholy izolovány s enantioselektivitami (93-96 % ee), ovšem při použití 10 mol% katalyzátoru. V tomto případě hrají důležitou roli elektrondonorní MeO-substituenty na aromatickém jádře katalyzátoru, neboť analogy katalyzátoru nesoucí jiné skupiny vykazovaly nižší indukci enantioselektivit.^{20e} Stejně dobré výsledky byly získány i pro katalyzátor (*Rp,S*)-**28a**, kde došlo k výraznému snížení použitého množství katalyzátoru na 1.5 mol%.²⁶ Velmi dobrých výsledků bylo dosaženo také například u katalyzátoru (*R*)-**15b**, kde již při použití 0.1 mol% byly získány homoallylalkoholy s optickou čistotou (75-94% ee). V tomto případě je však vidět negativní vliv elektronakceptorní skupiny na aldehydu.^{19b}

Schéma 2.17



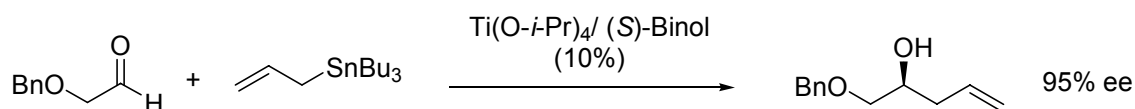
Tabulka 2.1. Allylace aromatických aldehydů, katalyzované vybranými *N*-oxidy.

kat.	mol %	R =				
		Ph	4-OMe-Ph	3,4-OMe-Ph	4-CF ₃ - Ph	4- NO ₂ Ph
		výtěžek (%), ee (%)	výtěžek (%), ee (%)	výtěžek (%), ee (%)	výtěžek (%), ee (%)	výtěžek (%), ee (%)
(<i>S</i>)- 13	10	85, 88-(<i>R</i>)	91, 92-(<i>R</i>)	-	71, 71-(<i>R</i>)	-
(<i>R</i>)- 15b	0.1	96, 91-(<i>S</i>)	98, 94-(<i>S</i>)	-	90, 75-(<i>S</i>)	-
(+)- 17a	7	78, 90-(<i>S</i>)	68, 87-(<i>S</i>)	-	58, 65-(<i>S</i>)	-
(+)- 20	10	95, 96-(<i>S</i>)	95, 96-(<i>S</i>)	-	86, 93-(<i>S</i>)	-
(<i>R</i>)- 26	5	60, 87-(<i>R</i>)	70, 12-(<i>R</i>)	-	85, 96-(<i>R</i>)	-
27	10	89, 74-(<i>R</i>)	94, 65-(<i>R</i>)	-	-	91, 86-(<i>R</i>)
28a	1.5	95, 93-(<i>S</i>)	-	93, 96-(<i>S</i>)	91, 96-(<i>S</i>)	-
(<i>R</i>)- 32a	1	100, 82-(<i>R</i>)	78, 60-(<i>R</i>)	-	83, 61-(<i>R</i>)	-
33	10	58, 83-(<i>S</i>)	65, 80-(<i>S</i>)	-	-	68, 70-(<i>S</i>)

V tabulce 2.2 jsou uvedeny některé příklady allylaci aldehydu kyseliny skořicové, jako zástupce α,β -nenasycených aldehydů a cyklohexylkarbaldehydu, jako zástupce aldehydů alifatických. Enantioselektivity homoallylalkoholu, vzniklého allylaci aldehydu kyseliny skořicové jsou obecně nižší a pohybují se v rozmezí 51-83%. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo při použití katalyzátoru (-)-**22d** (96% ee), ovšem při nízkém výtěžku 25%.^{20c} V případě allylaci alifatických aldehydů obecně, jsou enantioselektivity reakcí nízké a reakční časy dlouhé. Nejlepší výsledek byl zaznamenán u katalyzátoru (*RSR*)-**32b** a to 68% ee.^{21d}

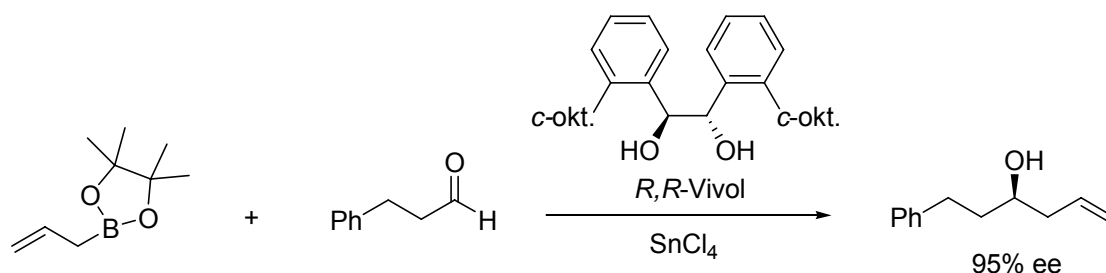
Jedním z příkladů je reakce benzyloxyacetaldehydu s allyltributylstannanem katalyzovaná komplexem tetraisopropoxidu titaničitého s (*S*)-Binolem (známá také jako Keckova allylace). Reakce poskytla příslušný homoallylalkohol o vysoké optické čistotě 95% ee (schéma 2.19).³⁴

Schéma 2.19



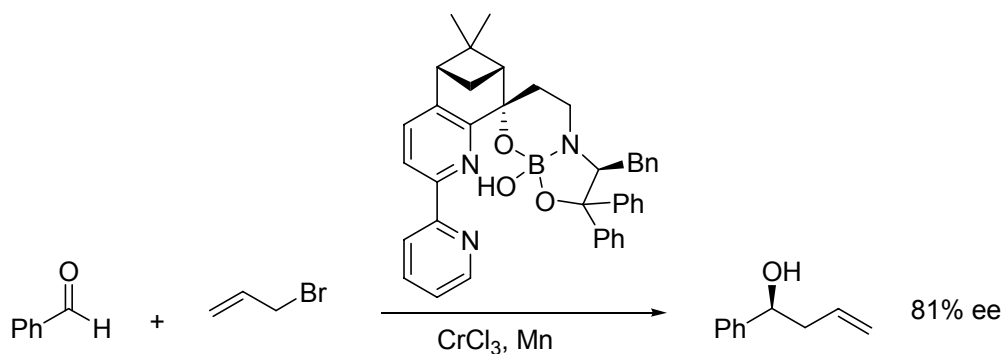
Dalším příkladem allylace aldehydů pomocí Lewisovských kyselin je také velmi rozšířená allylace pomocí allylboranů.^{35a} Reakcí s 3-fenylpropanal s chloridem cíničitým katalyzovanou komplexem chirálního alkoholu *R,R*-Vivol vznikl příslušný homoallylalkohol opět s vysokou optickou čistotou 95% ee (schéma 2.20).^{35b}

Schéma 2.20



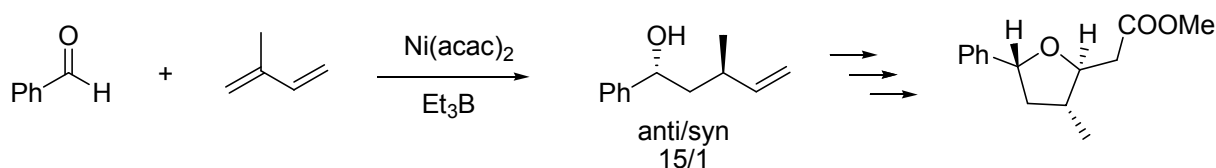
Allylace benzaldehydu allylbromidem katalyzovaná komplexem chloridu chromitého, kde jako chirální ligand byl použit derivát bipyridinu, v přítomnosti manganu dala vzniknout homoallylalkoholu o optické čistotě 81% ee (schéma 2.21).³⁶

Schéma 2.21



Zajímavý příklad využití allylace pomocí Lewisovské kyseliny je také reakce benzaldehydu s izoprenem, katalyzovaná acetylacetonovým bidentátním komplexem niklu s triethylboranem. Tato reakce je diastereoselektivní a *anti*-isomer homoallylalkoholu vzniká v nadbytku vůči *syn*-isomeru v poměru 15/1. Produkt této reakce byl dále využit pro přípravu tetrahydrofuranové jednotky Amfidinolidu a tato syntéza tak slouží jako další ukázka využití produktů allylace při přípravě biologicky aktivních látek (schéma 2.22).³⁷

Schéma 2.22

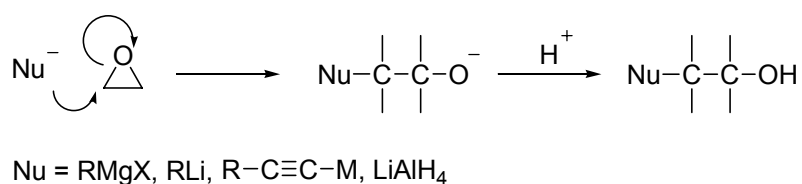


2.4 Enantioselektivní otevírání epoxidů katalyzované *N*-oxidy

2.4.1 Otevírání epoxidů, $\text{S}_{\text{N}}2$ reakce

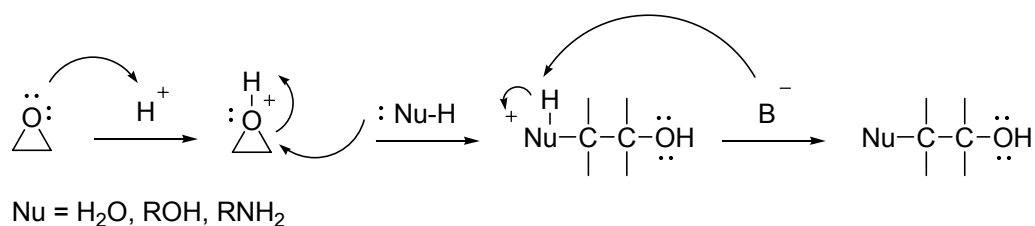
Epoxidy jsou 3-členné cyklické ethery, které představují v organické syntéze významnou skupinu sloučenin, neboť díky velkému kruhovému pnutí snadno podléhají ataku silných nukleofilů na elektrofilní uhlík C-O vazby (schéma 2.23). Tato reakce probíhá klasickým $\text{S}_{\text{N}}2$ mechanismem a produktem může být řada alkoholů, významných v organické chemii.

Schéma 2.23



Otevírání epoxidů může probíhat i pomocí slabších nukleofilů v přítomnosti Lewisovské kyseliny, která aktivuje C-O vazbu a její uhlík se tak stává elektrofilnějším (schéma 2.24).

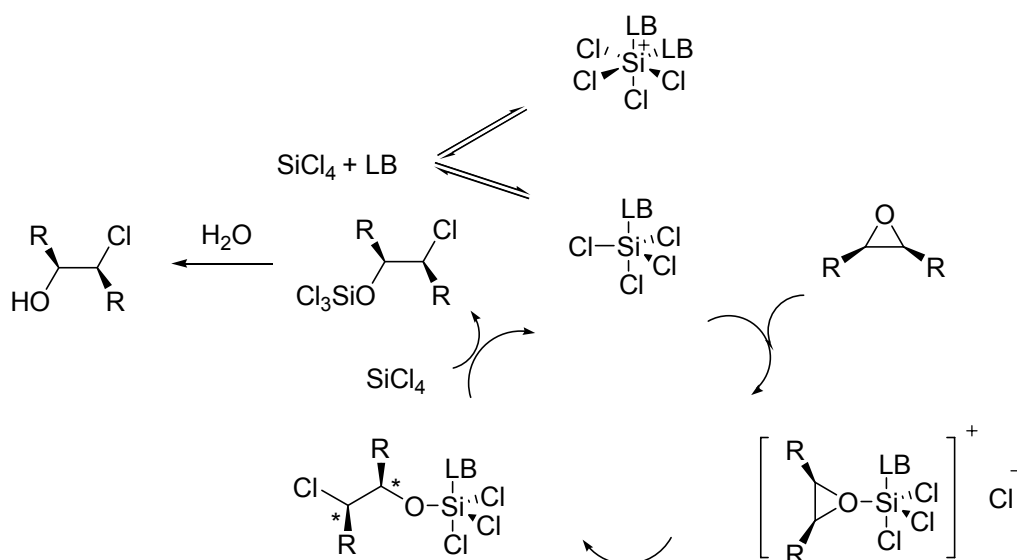
Schéma 2.24



2.4.2 Enantioselektivní otevírání epoxidů

Reakce, kde jako nukleofil pro otevírání epoxidů slouží chloridové ionty Cl⁻, byla objevena již před půl stoletím, v roce 1957.³⁸ Vznikla tak rychlá a efektivní metoda pro přípravu halohydrinů, které mají velký potenciál v organické syntéze dalších sloučenin a mohou být využity pro přípravu biologicky aktivních látek.^{39,40} Jako zdroj Cl⁻ se obvykle využívá halosilanů, které jsou zároveň slabou Lewisovskou kyselinou.⁴¹ Nejlepších výsledků v této reakci bylo dosaženo pomocí katalyzátorů, sloužících jako Lewisovské báze, které atakují halosilany. Jsou to podobně, jako u allylací, obvykle sloučeniny prvků V. řady periodické soustavy prvků (fosfiny⁴², heterocykly⁴³). Pro enantioselektivní otevírání epoxidů se hojně využívají chirální Lewisovské báze mající v molekule 1 nebo 2 *N*-oxidové jednotky.^{44,45} Mechanismus této reakce je následující (schéma 2.25). Lewisovská báze (*N*-oxid) atakuje atom křemíku tetrachlorsilanu za tvorby hypervalentních silikátů, dále vstupuje do reakce epoxid a dochází ke koordinaci k atomu kyslíku za současného odstoupení Cl⁻. Chloridový aniont dále atakuje elektrofilní atom uhlíku na komplexovaném epoxidu a po reakci s další molekulou tetrachlorsilanu se komplex rozpadá a Lewisovská báze se vrací zpět do katalytického cyklu. Po zpracování trichlorsilyletheru ve vodném prostředí získáme konečný chlorhydrin.

Schéma 2.25



Nejčastěji je rozšířená desymetrizace *meso*-epoxidů, kde jedny z nejlepších výsledky jsou zaznamenány při použití katalyzátoru **38** s helikální chiralitou, jehož přípravu zobrazuje schéma 2.26. Syntéza katalyzátoru vycházela z reakce komerčně dostupného 2-bromnikotinaldehydu a fosfoniové soli, kde kondenzační reakcí vznikl benzochinolin a poté následnou derivatizací byl připraven aldehyd. Následovala Wittigova a Stille-Kellyho reakce s další fosfoniovou solí za vzniku 1-azahelicenu, který byl klasickou oxidací pomocí MCPBA převeden na *N*-oxid **38**.⁴⁴

Dalším velmi výhodným *N*-oxidem, použitým pro desymetrizaci *meso*-epoxidů je katalyzátor na bázi ferrocenu **39**, který byl připraven klasickou syntézou používanou pro přípravu derivátů ferrocenů (schéma 2.27).⁴⁵

Schéma 2.26

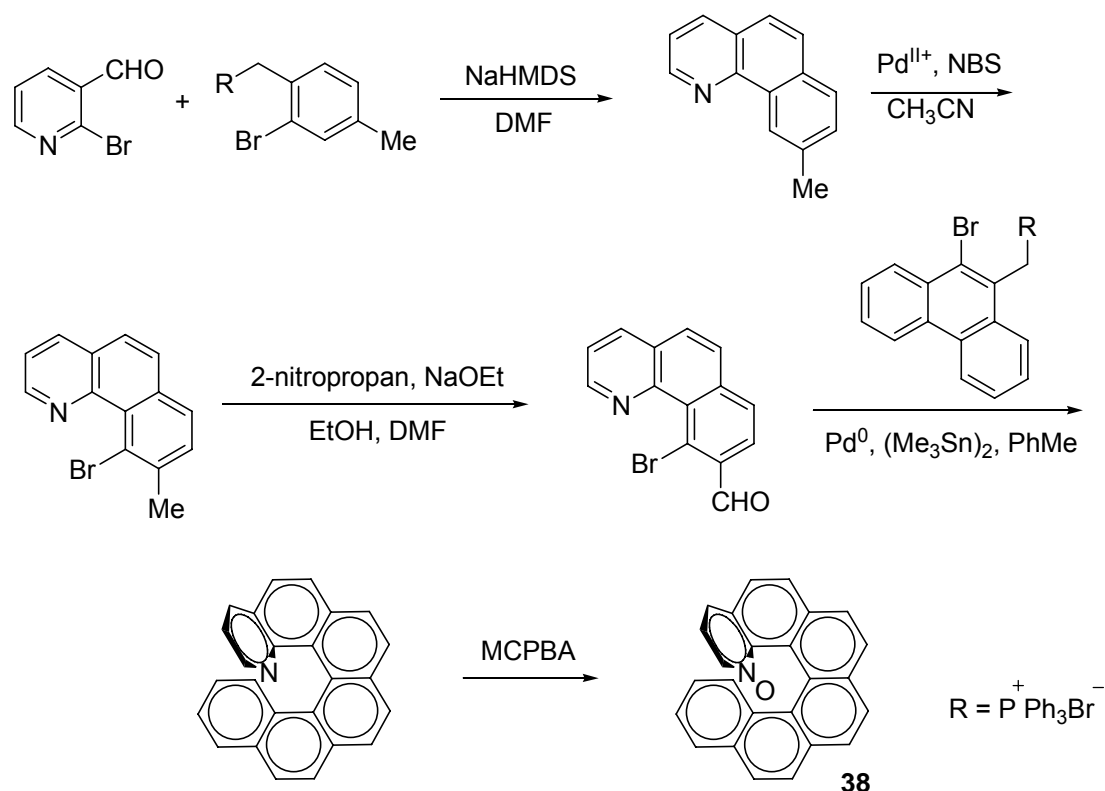
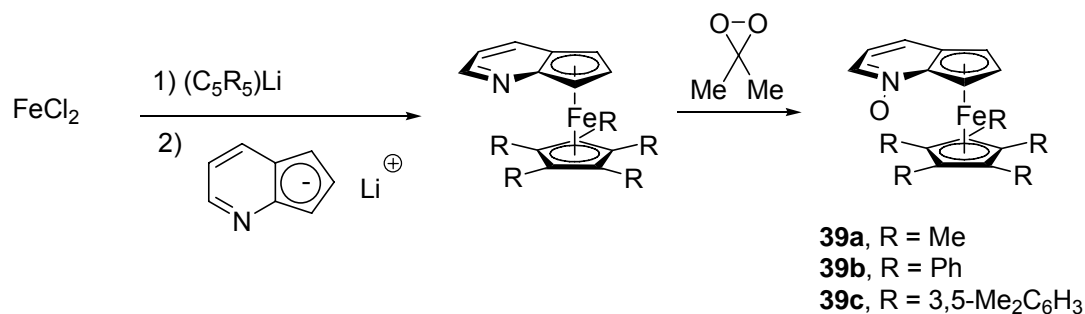
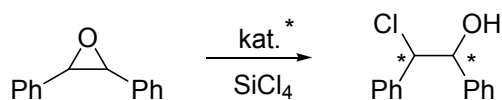


Schéma 2.27



Nejčastěji využívaným *meso*-epoxidem při testování asymetrické indukce katalyzátorů je *cis* a *trans* stilbenoxid. (schéma 2.28). V tabulce 2.3 jsou shrnuty výsledky těchto reakcí pro vybrané katalyzátory. Oba nové katalyzátory **38** a **39c** dávají vzniknout 2-chlor-1,2-difenylethanolu o vysoké optické čistotě 94% ee. Z dříve zmíněných katalyzátorů byly zaznamenány dobré výsledky v případě (*S*)-**12**⁴⁶ (90% ee), ale u dalších *N*-oxidů byly enantioselektivity 2-chlor-1,2-difenylethanolu nízké.⁴⁷

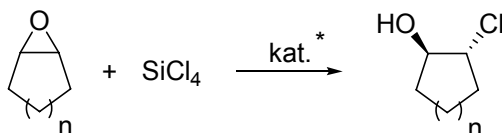
Schéma 2.28

Tabulka 2.3. Otevírání stilbenoxidu pomocí *N*-oxidů.

katalyzátor	výtěžek (%)	ee (%)
38	77	94
(+)-39c	88	94
(S)-12	95	90

Další reakcí katalyzovanou *N*-oxidy je desymetrizace cyklických *meso*-epoxidů s různou velikostí kruhu (schéma 2.29). Jak vyplývá z výsledků těchto reakcí, byl zde zaznamenán trend, kdy s rostoucí velikostí alifatického kruhu vzrůstá enantioselektivita produktů, což může být způsobeno vyšší rigiditou transičních stavů. V tabulce 2.4 můžeme vidět dva vybrané příklady které ilustrují tento trend. Reakce katalyzované pomocí (*RRR*)-**32b**⁴⁸ poskytly chlorhydriny s enantioselektivitami 8-38% ee a v případě **17a**⁴⁹ to bylo dokonce 2-90% ee. V obou případech je tento trend dobře patrný.

Schéma 2.29

Tabulka 2.4. Otevírání cyklických epoxidů pomocí *N*-oxidů.

n, epoxid	<i>(RRR)</i> - 32b		17a	
	výtěžek (%)	ee (%)	výtěžek (%)	ee (%)
1	44	8	-	
2	57	24	63	2
3	55	28	87	49
4	13	38	93	90

3. Cíl disertační práce

Cílem této disertační práce bylo vypracovat novou krátkou a praktickou metodu pro přípravu nesymetricky substituovaných bis(tetrahydroisochinolinů) a převést je na chirální *N,N'*-dioxidů. Asymetrická indukce a katalytická aktivita bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů měla být testována na řadě enantioselektivních reakcí, za současného použití co nejvýhodnějších reakčních podmínek (krátká reakční doba, co nejmenší množství použitého katalyzátoru). Mezi testované reakce by měla patřit allylace různě substituovaných aromatických a alifatických aldehydů, allylace α,β -nenasycených aromatických a alifatických aldehydů, allylace *ortho*-substituovaných aromatických aldehydů. Produkty těchto reakcí, chirální homoallylalkoholy, by měly být využity k syntéze biologicky aktivních látek a jejich prekurzorů. Poslední testovanou reakcí by mělo být enantioselektivní otevírání *meso*-epoxidů, za vzniku chirálních chlorhydrinů.

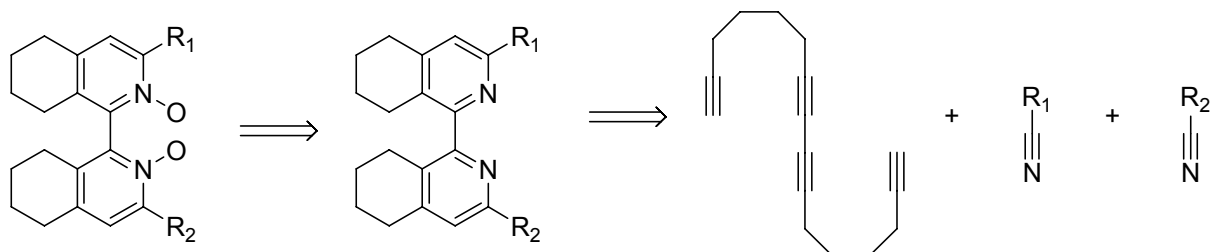
4. Výsledky a diskuze

Deriváty chirálních bipyridin-*N,N'*-dioxidů jsou hojně využívány jako organokatalyzátory v řadě enantioselektivních reakcí, kde vystupují jako Lewisovské báze. Syntéza těchto katalyzátorů by měla být především krátká, efektivní a finančně výhodná.

Již dříve byly připraveny symetrické *ortho*-substituované bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidy (BTHC-*N,N'*-dioxidy), jejichž syntéza byla založena na [2+2+2] cyklotrimerizaci hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s nitrilem, následovaná oxidací. Já jsem se rozhodla připravit efektivnější katalyzátor se zabudovaným druhým chirálním centrem ve své molekule, díky čemuž bych po oxidaci získala směs dvou diastereoizomerů, které by bylo možno oddělit klasickou kolonovou chromatografií.

Z retrosyntetické analýzy (schéma 4.1) vyplývá, že na přípravu tohoto katalyzátoru by bylo možné aplikovat metodu [2+2+2] cyklotrimerizace hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s dvěma různými nitrily, následovanou oxidací příslušného nesymetricky substituovaného BTHC na BTHC-*N,N'*-dioxid.

Schéma 4.1

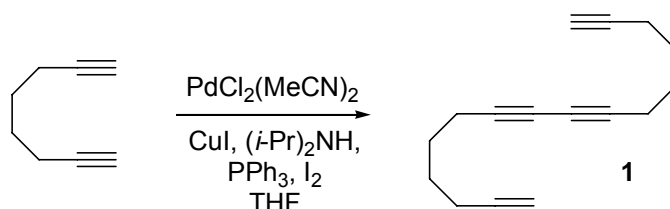


4.1. Příprava nesymetricky substituovaných (bis)tetrahydroisochinolinů

4.1.1 Příprava hexadeka-1,7,9,15-tetraynu

Při syntéze hexadeka-1,7,9,15-tetraynu jsme vycházeli z publikovaného postupu, tj. oxidativní dimerizace komerčně dostupného 1,7-oktadiynu katalyzované komplexem paladia, kde jako oxidant byl použit jód, diisopropylamin jako báze a jodid měďný pro vznik acetylidu.⁵⁰ Izolovaný výtěžek této reakce byl 18%, především z důvodu nekontrolovatelné oligomerizace oktadiynu, které nelze zabránit chlazením reakční směsi ani změnou koncentrace. Vzniklý tetrayn byl od pevné směsi oligomerů oddělen chromatografií na oxidu hlinitém a dále předestilován za sníženého tlaku (schéma 4.2).

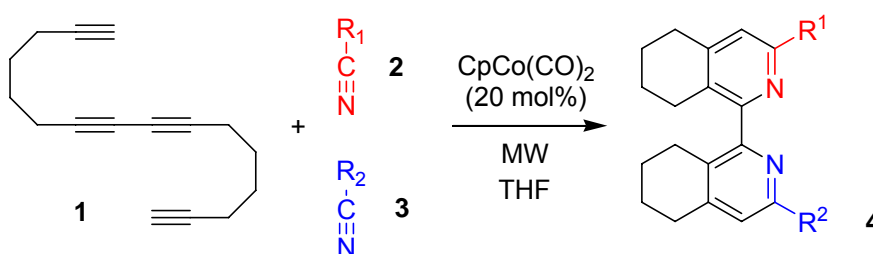
Schéma 4.2



4.1.2 Cyklotrimerizace hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s dvěma různými nitrily

Pro přípravu nesymetricky substituovaných BTHC bylo využito metody zkřížené cyklotrimerizace hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s dvěma různými nitrily, katalyzované $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ (20 mol%). Reakce byla provedena v mikrovlnném reaktoru (300 W), při teplotě $180\text{ }^\circ\text{C}$, po dobu 25 min v tetrahydrofuranu jako rozpouštědle (Schéma 4.3).

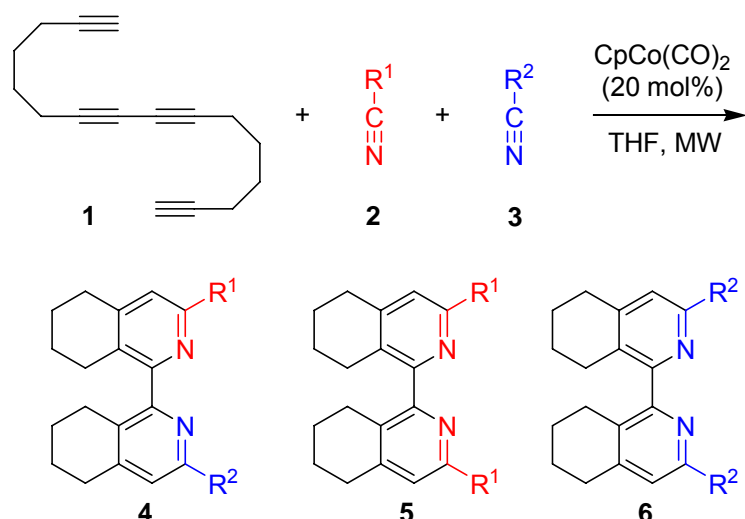
Schéma 4.3



Na přípravu nesymetricky substituovaného BTHC byly použity dva odlišné (buď alifatické nebo aromatické) nitrily v různých poměrech vůči sobě. Nitrily byly v reakci v nadbytku oproti hexadeka-1,7,9,15-tetraynu, aby se zabránilo případné homocyklotrimerizaci.

Kromě nesymetricky substituovaných produktů byly z reakční směsi izolovány také symetrické BTHC, což bylo způsobeno vyšší reaktivitou jednoho z nitrilů. Poměr vzniklého symetrického a nesymetrického BTHC závisel na poměru obou nitrilů (schéma 4.4), proto bylo v každém případě provedeno několik pokusů o různé koncentraci a výsledky těchto reakcí jsou shrnuty v tabulce 4.1.

Schéma 4.4



Tabulka 4.1. Cyklotrimerizace hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s benzonitrilem a dalším nitrilem.

vstup	R ¹ -CN	R ² -CN	R ¹ /R ^{2a}	výtěžek (%) ^b		
				4	5	6
1	C ₆ H ₅ , 2a	CH ₃ , 3a	1/1	10, 4a	30, 5a	0
2			1/10	25, 4a	10, 5a	0
3			1/20	25, 4a	10, 5a	0
4	C ₆ H ₅ , 2a	4-MeOC ₆ H ₄ , 3b	1/1	23, 4b	15, 5a	0
5			1/10	28, 4b	10, 5a	0
6	C ₆ H ₅ , 2a	3-C ₅ H ₄ N, ^c 3c	1/1	20, 4c	10, 5a	0
7			1/5	28, 4c	2, 5a	0
8	C ₆ H ₅ , 2a	THF*, ^d 3d	1/1	28, 4d	10, 5a	0
9			1/10	24, 4d	10, 5a	0

^a Molární poměr. ^b Izolovaný výtěžek. ^c 3-Pyridyl. ^d (R)-Tetrahydrofuran-2-yl.

Cyklotrimerizací hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s benzonitrilem **2a** a acetonitrilem **3a** (v poměru 1/1) vznikl nesymetricky substituovaný BTHC **4a** (R¹ = C₆H₅, R² = CH₃) v

izolovaném výtěžku 10%. Hlavním produktem této reakce byl však symetrický produkt **5a** ($R^1 = C_6H_5$), izolovaný ve výtěžku 30%. Změnou poměru nitrilů na 1/10 (ve prospěch acetonitrilu, který je méně reaktivní) došlo ke zvýšení výtěžku kýženého nesymetrického produktu na 25% a snížení produktu symetrického na výtěžek 10%. Dalším zvyšováním poměru acetonitrilu v reakční směsi se již poměr produktů nezměnil. V případě reakce benzonitrilu **2a** a 4-methoxybenzonitrilu **3b** byl trend obdobný. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo při poměru nitrilů 1/10 ve prospěch **3b**, kdy byl nesymetrický BTHC **4b** ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = 4-MeOC_6H_4$) izolován ve výtěžku 28% a symetrický BTHC **5a** ($R^1 = C_6H_5$) ve výtěžku 10%. Protože jsem chtěla vyzkoušet i reaktivitu jiných nitrilů než jen analogů benzonitrilu, byla provedena cyklotrimerizace benzonitrilu **2a** s pyridin-3-karbonitrilem **3c**, kde byl trend opět podobný a při použití nitrilů v poměru 1/5 ve prospěch **3c**, byl izolován nesymetrický produkt **4c** ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = 3-C_5H_4N$) ve výtěžku 28%, doprovázený symetrickým BTHC **5a** ($R^1 = C_6H_5$) v zanedbatelném množství 2%. Posledním, ale stěžejním příkladem této série byla reakce hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s benzonitrilem **2a** a chirálním *R*-tetrahydrofuran-karbonitrilem **3d**, neboť produkt této reakce měl být využit v další syntéze nových organokatalyzátorů, na bázi BTHC-*N,N'*-dioxidů. Nejlepší výsledek byl získán reakcí, kde poměr nitrilů byl 1/1 a nesymetrický BTHC **4d** ($R^1 = C_6H_5$, $R^2 = THF^*$) byl izolován ve výtěžku 28%, doprovázený symetrickým produktem **5a** ($R^1 = C_6H_5$) ve výtěžku 10%. Změnou poměru nitrilů se již výtěžek neměnil.

Tabulka 4.2. Cyklotrimerizace hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s acetonitrilem a dalším nitrilem.

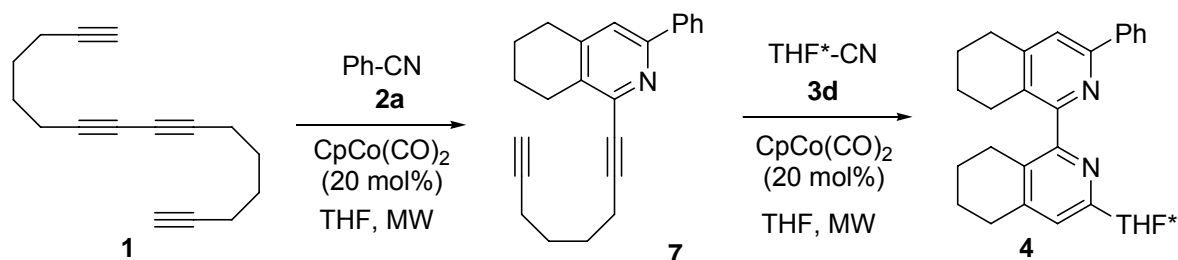
vstup	R^1 -CN	R^2 -CN	R^1/R^{2a}	výtěžek (%) ^b		
				4	5	6
1	CH ₃ , 3a	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ , 3e	1/1	20, 4e	stopy	9, 6e
2			10/1	28, 4e	0	5, 6e
3	CH ₃ , 3a	4-CF ₃ C ₆ H ₄ , 3f	1/1	12, 4f	0	30, 6f
4			10/1	20, 4f	0	15, 6f
5	CH ₃ , 3a	4-ClC ₆ H ₄ , 3g	1/1	22, 4g	0	10, 6g
6			10/1	27, 4g	0	5, 6g
7	CH ₃ , 3a	THF*, ^c 3d	1/1	16 ^d , 4h	0	16 ^d , 6h
8			10/1	16 ^d , 4h	16 ^d , 5h	3 ^d , 6h

^a Molární poměr. ^b Izolovaný výtěžek. ^c (*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl. ^d ¹H NMR výtěžek.

Dále byly provedeny cyklotrimerizace hexadeca-1,7,9,15-tetraynu s acetonitrilem **3a** a různě substituovanými benzonitrily **3e-3g**, popř. alifatickým *R*-tetrahydrofurankarbonitrilem **3d** (tabulka 4.2). Ve všech případech byly jako nejlepší podmínky pro přednostní vznik nesymetrického BTHC stanoveny poměry nitrilů 10/1 ve prospěch méně reaktivního acetonitrilu. Nesymetricky substituované BTHC **4e** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$), **4f** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) a **4g** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) byly izolovány ve výtěžcích 28%, 20% a 27%. Ve všech případech byl opět přítomný i symetrický BTHC **6e** ($R^2 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$), **6f** ($R^2 = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) nebo **6g** ($R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$), většinou v zanedbatelném množství 5-15%. V posledním případě při reakci **3a** a **3d** vznikla směs nesymetrického BTHC **4h** ($R^1 = \text{CH}_3$, $R^2 = \text{THF}^*$) a obou symetrických bipyridinů **5h** ($R^1 = \text{CH}_3$) a **6h** ($R^2 = \text{THF}^*$), kterou bohužel nebylo možno na koloně rozdělit, proto jsou v tabulce uvedeny pouze výtěžky dle NMR. Z těchto reakcí vyplývá, že alifatické nitrily byly při cyklotrimerizacích méně reaktivní a proto byly použity v nadbytku vůči aromatickým nitrilům. V některých případech, například při použití cyklohexankarbonitrilu, reakce vůbec neprobíhala.

Tato metoda je výhodná především proto, že v jednom reakčním kroku vzniká při dvou katalytických cyklech 6 nových vazeb. Je také důležité zmínit, že tato reakce probíhá pouze za podmínek mikrovlnného záření, neboť pokusy provedené za standardních termických podmínek (130 °C, 24-48 h) vedly pouze ke vzniku neidentifikovatelné směsi látek. Zabývali jsme se i přípravou nesymetricky substituovaných bipyridinů pomocí sekvence dvou cyklotrimerizací, kde by v prvním kroku reagoval hexadeca-1,7,9,15-tetrayn s benzonitrilem a poté po izolaci očekávaného okta-1,7-diyne-1-yl-tetrahydroisochinolinu **7** byla provedena další cyklotrimerizace s (*R*)-tetrahydrofurankarbonitrilem (schéma 4.5).

Schéma 4.5



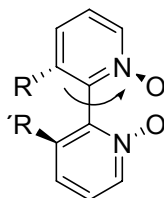
Tyto pokusy bohužel nepřinesly kýžený výsledek, neboť za mnou užívaných standardních podmínek (MW, 180 °C), kdy byl nitril použit v molárním poměru 1:1 vůči tetraynu, vznikal produkt monocyklotrimerizace **7** v menšině vůči produktu dicyklotrimerizace (1:3), a to

v malém výtěžku do 10%. I když následná cyklotrimerizace s **3d** za vzniku **4** probíhala s izolovaným výtěžkem 35%, byl souhrnný výtěžek obou kroků (4%) porovnatelně nižší než výtěžek smíšené cyklotrimerizace provedené v jednom kroku. Dále jsme vyzkoušeli tuto reakci i termicky za mírnějších podmínek při použití katalytického systému $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{Zn}/\text{dppe}$, kde vznikal přednostně produkt monocyklotrimerizace **7** (6:1), ale výtěžek **4** po obou krocích opět nepřesáhl 10%.

4.2 Oxidace BTHC na BTHC-*N,N'*-dioxid

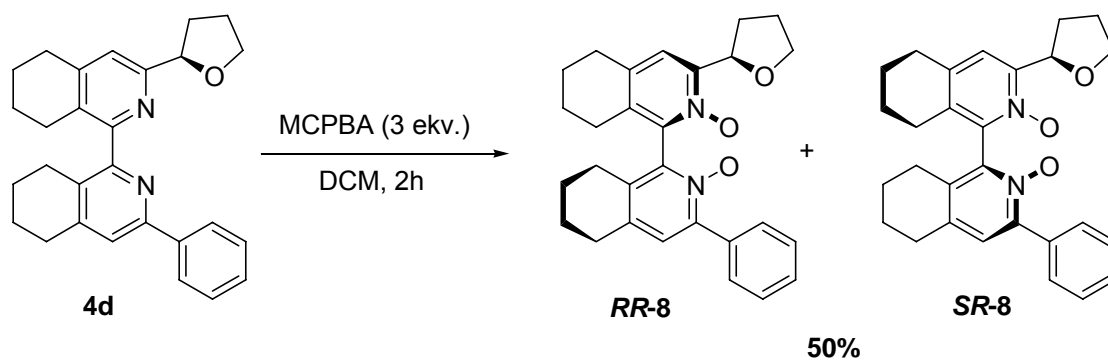
Jak jsem již dříve uvedla, mým cílem bylo připravit nový BTHC-*N,N'*-dioxid, díky kterému by bylo možné dosáhnout vyšších asymetrických indukcí, a jehož syntéza by byla snadná a efektivní. Především by měl mít dvě centra chiralitu, díky čemuž by bylo možno oddělit oba diastereoizomery klasickou kolonovou chromatografií a vyhnout se tak časově a finančně náročné separaci pomocí HPLC. *N,N'*-dioxidy tohoto typu mají axiální chiralitu podél osy, způsobenou přítomností objemných substituentů zabraňujících protočení kolem této osy (obrázek 4.1). Druhé centrum chiralitu by bylo možné zabudovat do molekuly cyklotrimerizací dvou trojných vazeb hexadeca-1,7,9,15-tetraynu s chirálním nitrilem. Jak se ukázalo v předchozích studiích, velmi výhodná je také přítomnost arylového kruhu na BTHC-*N,N'*-dioxidu v poloze 3, neboť při reakcích které tento BTHC-*N,N'*-dioxid katalyzuje tak může docházet k nevazebným π - π interakcím s aromatickým jádrem substrátu. Všechny tyto předpoklady splňuje bipyridin **4d** a proto jsem ho vybrala pro přípravu nového BTHC-*N,N'*-dioxidu.

Obrázek 4.1. Schématické znázornění BTHC-*N,N'*-dioxidu s axiální chiralitou



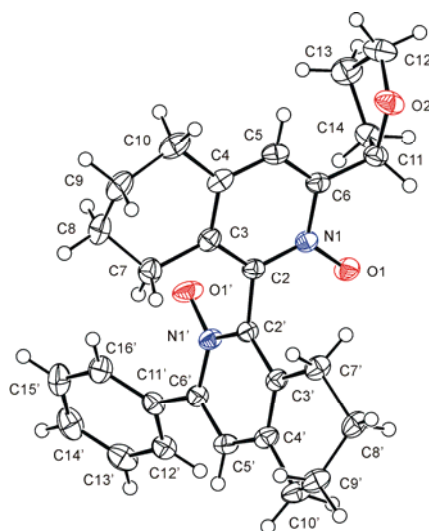
BTHC **4d** byl oxidován pomocí MCPBA na příslušné BTHC-*N,N'*-dioxidy **R,R-8** a **R,S-8**. Směs obou diastereoizomerů byla nejprve přečištěna přes krátký sloupec silikagelu a poté byly od sebe diastereoizomery odděleny klasickou kolonovou chromatografií na Al_2O_3 . Izolovaný výtěžek této reakce byl 50% v poměru 3:1, ve prospěch **RR-8** (schéma 4.6).

Schéma 4.6



Sloučeninu **RR-8** se podařilo vykrytalizovat z čistého, bezvodého EtOAc a absolutní konfigurace byla určena rentgenostrukturní analýzou, díky definované konfiguraci na tetrahydrofuranovém kruhu (obrázek 4.2).

Obrázek 4.2 ORTEP diagram BTHC-*N,N'*-dioxidu **RR-8**

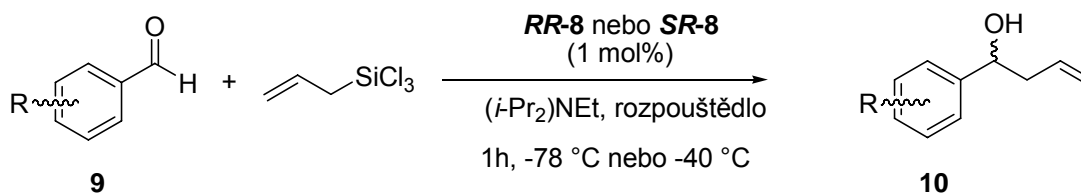


4.3 Asymetrická allylace aldehydů, katalyzovaná BTHC-*N,N'*-dioxidem

4.3.1 Allylace aromatických aldehydů

Nejběžnější reakcí, na které lze ověřit katalytickou aktivitu a asymetrickou indukci *N,N'*-dioxidů je allylace aromatických aldehydů allyltrichlorsilanem, kde *N,N'*-dioxidy vystupují jako Lewisovké báze (schéma 4.7).

Schéma 4.7



Z dřívějších studií těchto reakcí vyplývá, že velkou úlohu zde hraje použité rozpouštědlo, které má zásadní vliv na mechanismus reakce a tudíž i na enantiosektivitu vznikajících produktů. Rozhodla jsem se vyzkoušet tři rozpouštědla o různé polaritě a struktuře: acetonitril, chlorbenzen a tetrahydrofuran a v tabulce 4.3 jsou shrnuty výsledky těchto experimentů. Jak vyplývá ze vstupu 1-3, již při použití 1 mol% katalyzátoru **RR-8** i **SR-8** došlo za 1 hodinu při -78 °C, respektive -40 °C k úplné konverzi benzaldehydu **9a** na homoallylalkohol **10a** ve všech testovaných rozpouštědlech. Nejlepších enantioselektivit bylo dosaženo při použití THF (**RR-8** 93% ee; **SR-8** 96% ee) a PhCl (**RR-8** 93% ee; **SR-8** 94% ee), v případě MeCN byly enantioselektivita produktů o dost nižší (**RR-8** 53% ee a **SR-8** 44% ee). Zaznamenán zde byl stejný efekt rozpouštědla na absolutní konfiguraci produktů, který byl již dříve pozorován při katalýze obdobnými BTHC-*N,N'*-dioxidy. V případě THF a PhCl byl totiž při použití **RR-8** získán homoallylalkohol s konfigurací *R*, ale v případě reakce v MeCN byl získán homoallylalkohol s konfigurací *S* (stejná analogie při použití **SR-8**), což svědčí o jiném mechanismu reakcí v různých rozpouštědlech. Z těchto výsledků je také zřejmé, že absolutní konfigurace je řízena pouze axiální chiralitou BTHC-*N,N'*-dioxidu. Dále byly testovány benzaldehydy substituované v poloze 4 elektrondonorními i elektronakceptorními skupinami. V případě 4-methoxybenzaldehydu **9b** v PhCl dával vzniknout produktu pouze katalyzátor **RR-8** a to s výtěžkem 93% a 55% ee, zatímco v případě **SR-8** reakce vůbec neprobíhala. V THF byl detekován produkt v obou případech a to s úplnou konverzí a optickou čistotou 86% ee pro **RR-8** a 90% výtěžek, 91% ee pro **SR-8**.

Tabulka 4.3. Allylace aromatických aldehydů katalyzovaná **RR-8** a **SR-8**.

vstup	R	rozpouštědlo	T (°C)	RR-8		SR-8	
				výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b	výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b
1	H, 9a	MeCN	-40	100, 10a	53 (<i>S</i>)	100, 10a	44 (<i>R</i>)
2	H, 9a	PhCl	-40	100, 10a	93 (<i>R</i>)	100, 10a	94 (<i>S</i>)
3	H, 9a	THF	-78	100, 10a	93 (<i>R</i>)	98, 10a	96 (<i>S</i>)
4	4-MeO, 9b	PhCl	-40	93, 10b	55 (<i>R</i>)	nr.	
5	4-MeO, 9b	THF	-78	100, 10b	86 (<i>R</i>)	90, 10b	91 (<i>S</i>)
6	4-CF ₃ , 9c	PhCl	-40	76, 10c	67 (<i>R</i>)	nr.	
7	4-CF ₃ , 9c	THF	-78	76, 10c	95 (<i>R</i>)	91, 10c	87 (<i>S</i>)
8	4-Cl, 9d	THF	-78	89, 10d	89 (<i>R</i>)	91, 10d	93 (<i>S</i>)
9	4-Me, 9e	THF	-78	99, 10e	85 (<i>R</i>)	99, 10e	94 (<i>S</i>)
10	4-F, 9f	THF	-78	81, 10f	84 (<i>R</i>)	99, 10f	95 (<i>S</i>)
11	4-CN, 9g	THF	-78	55, 10g	83 (<i>R</i>)	93, 10g	88 (<i>S</i>)
12	3-Cl, 9h	THF	-78	75, 10h	87 (<i>R</i>)	78, 10h	92 (<i>S</i>)
13	2-Cl, 9i	THF	-78	45, 10i	46 (<i>R</i>)	42, 10i	14 (<i>S</i>)

^{a,b} Určeno pomocí GC.

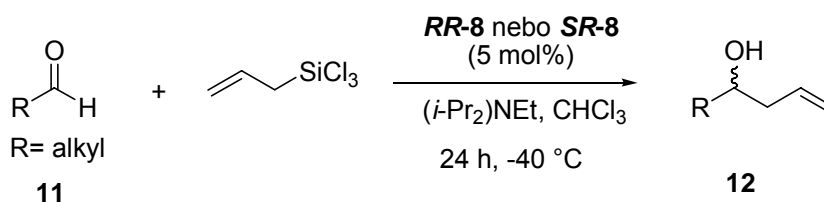
V případě 4-trifluormethoxybenzaldehydu **9c** byl trend obdobný a v PhCl byl získán produkt **10c** pouze za katalýzy **RR-8** s výtěžkem 76% a optickou čistotou 67% ee, zatímco v prostředí THF byl získán produkt v obou případech (**RR-8** 76%, 95% ee; **SR-8** 91%, 87% ee). Vzhledem k menší reaktivitě PhCl a nižší enantioselektivitě produktů byly ostatní reakce prováděny již pouze v THF. Reakcemi 4-chlor, 4-methyl, 4-fluor a 4-kyanobenzaldehydů **9d-9g** byly získány homoallylalkoholy s vysokými výtěžky 83-99% a opět s velmi vysokou optickou čistotou (**RR-8** 89% ee, **10d**; 85% ee, **10e**; 84% ee, **10f**; 83% ee, **10g**), (**SR-8** 93% ee, **10d**; 94% ee, **10e**; 95% ee, **10f**; 88% ee, **10g**). Zajímavé jsou výsledky allylaci aldehydů **9h** a **9i**, které mají chlor v pozici 2, respektive 3 vůči aldehydu (**RR-8** 87% ee, **9h**; 46% ee **9i**) a (**SR-8** 92% ee, **9h**; 14 % ee **9i**) s výtěžky 42-87%. Z těchto výsledků je patrné, že sterická

zábrana zde hraje velkou roli, a především v případě *ortho*-substituovaných benzaldehydů, rapidně klesá enantioselektivita reakce. Vyzkoušela jsem také jaký vliv bude mít na allylaci benzaldehydu, katalyzované **RR-8** snížení množství použitého katalyzátoru z 1 mol% na 1 mol‰ a bylo příjemným zjištěním, že enantioselektivita reakce klesla z 93% ee pouze na 89% ee, bohužel však byl homoallylalkohol **10a** přítomen v reakční směsi jen ve stopovém množství.

4.3.2 Allylace alifatických aldehydů

Dále jsem chtěla vyzkoušet také allylace alifatických aldehydů, které jsou v literatuře popsány jen v několika málo případech a to s nízkými enantioselektivitami.^{18, 21d, 26} Jako rozpouštědlo jsem použila CHCl₃, které je standardně užíváno při allylacích alifatických aldehydů a protože jsou méně reaktivní než aldehydy aromatické, zvýšila jsem použité množství katalyzátoru na 5% a reakční doba byla prodloužena na 24 hod (schéma 4.8).

Schéma 4.8



Výsledky těchto experimentů jsou shrnuty v tabulce 4.4, kde můžeme vidět, že výtěžky všech reakcí se pohybovaly kolem 90% a enantioselektivita homoallylalkoholů byly dobré vzhledem k dříve publikovaným výsledkům.^{18, 21d, 26} Reakcí *n*-oktanalu **11a** katalyzovanou **RR-8** jsem získala produkt **12a** s optickou čistotou 60% ee a v případě katalýzy pomocí **SR-8** to bylo 43% ee. Při reakci cyklohexankarbaldehydu **11b** katalyzovanou **RR-8** byl získán produkt **12b** o optické čistotě 67% ee a v případě katalýzy pomocí **SR-8** 38% ee. Z těchto výsledků vyplývá, že vyšší enantioselektivitu pro allylace alifatických aldehydů poskytují reakce katalyzované **RR-8**, na rozdíl od aldehydů aromatických, kde je v drtivé většině případů výhodnější použití **SR-8**.

Tabulka 4.4. Allylace alifatických aldehydů katalyzovaná **RR-8** a **SR-8**

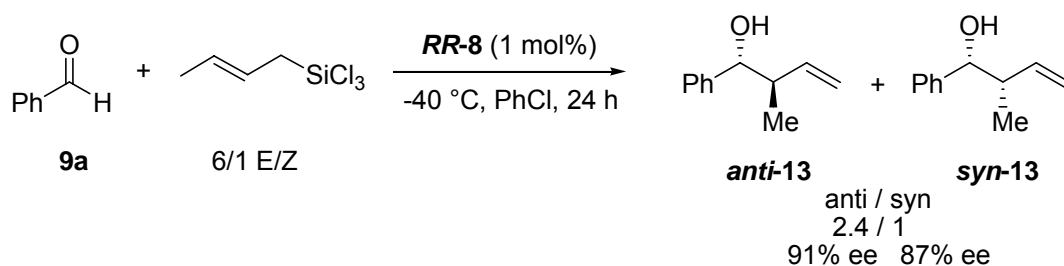
vstup	R	katalyzátor	výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b
1	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ , 11a	RR-8	90, 12a	60 (<i>S</i>)
2	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ , 11b	RR-8	95, 12b	67 (<i>R</i>)
3	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ , 11a	SR-8	88, 12a	43 (<i>S</i>)
4	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ , 11b	SR-8	94, 12b	38 (<i>R</i>)

^{a,b} Určeno pomocí GC.

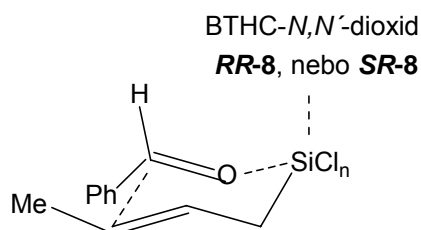
4.3.3 Krotylace benzaldehydu.

Allylace aldehydů katalyzované Lewisovskou bází obvykle probíhají přes cyklický tranzitní stav, což se dá jednoduše prokázat reakcí benzaldehydu s krotyltrichlorsilanem. Provedla jsem tuto reakci za našich standardních podmínek s 1 mol% **RR-8**, v prostředí chlorbenzenu, při teplotě -40 °C, po dobu 24 hodin (schéma 4.9). Krotyltrichlorsilan použitý v reakci byl připraven *in situ* v poměru 6/1 ve prospěch *Z* isomeru.⁵¹ Produktem této reakce byla směs *anti* a *syn* diastereoisomerů homoallylalkoholu **13**, izolovaná ve výtěžku 82%, v poměru 2.4/1 ve prospěch *anti*-**13** izomeru s enantioselektivitou 91% ee. Tato skutečnost potvrzuje, že tato reakce probíhá přes cyklický, 6-členný tranzitní stav, kde BTHC-*N,N'*-dioxid jako Lewisovská báze aktivuje atom Si allyltrichlorsilanu, jehož elektronově bohatá dvojná vazba atakuje elektronově chudý atom uhlíku benzaldehydu (obrázek 4.3).

Schéma 4.9



Obrázek 4.3. Schématické znázornění tranzitního stavu při krotylaci benzaldehydu



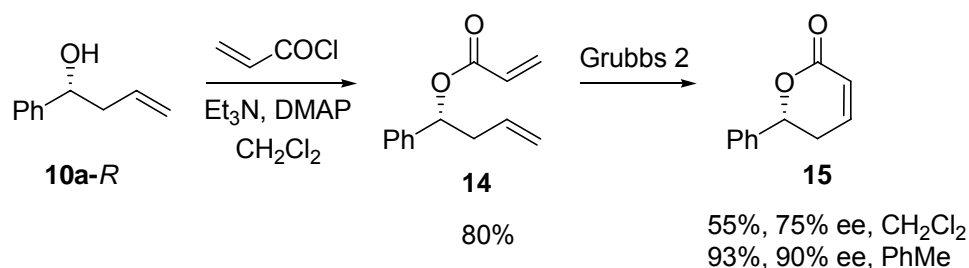
Z výsledků allylaci aromatických a alifatických aldehydů vyplývá, že použití katalyzátoru **RR-8** a **SR-8** je ve srovnání s dříve publikovanými *N,N'*-dioxidy (Kočovský et al.²⁰, Hayashi¹⁹, Andrus²⁶) výhodnější, neboť jsem získala homoallylalkoholy s vysokou enantioselektivitou, až 96% ee. Výhodné jsou především mírné podmínky, za kterých reakce probíhají, neboť zde došlo k výraznému snížení reakční doby na 1 hodinu, ke snížení množství katalyzátoru na 1 mol % a enantioselektivitu zásadně neovlivňuje ani přítomnost elektrondonorních či elektronakceptorních substituentů na benzaldehydu. Katalyzátor je v polohách 3,3'-nesymetricky substituovaný, tudíž můžeme předpokládat neekvivalentní koordinaci N-O skupin k atomu Si allyltrichlorsilanu, což může způsobovat disociaci slabší z vazeb a koordinaci karbonylu při tranzitním stavu, vedoucí ke zvýšené asymetrické indukci celého systému. Tyto dřívější výpočty, také potvrzuje fakt, že symetrický katalyzátor nesoucí v polohách 3,3' fenylovou či (*R*)-tetrahydrofuranovou skupinu poskytuje menší asymetrickou indukci.³²

4.3.4 Synthetická aplikace homoallylalkoholů v přípravě prekursoru Diosponginu

Přírodní látka Diospongin je známá pro své antiosteoporotické účinky a její dříve publikované syntézy jsou dostupné v literatuře.^{52,53a} Rozhodla jsem se využít homoallylalkohol **10a-R** pro alternativní přípravu jeho prekursoru. Esterifikací homoallylalkoholu **10-R** s akryoylchloridem, v dichlormethanu, kde jako báze byla použita směs Et₃N/DMAP byl připraven ester **14** v izolovaném výtěžku 80%. Ten byl dále intramolekulární metatezí, v přítomnosti Grubbsova katalyzátoru 2. generace, převeden na lakton **15**. Jako výhodnější rozpouštědlo pro metatezi se v tomto případě jevil toluen, neboť zde byla zachována enantioselektivita (90% ee) a izolovaný výtěžek reakce byl 93%. Oproti

tomu stejná reakce v prostředí dichlormethanu probíhala s o poznání nižším výtěžkem (55%) a docházelo zde k částečné racemizaci a snížení enantioselektivity na 75% ee (schéma 4.10).

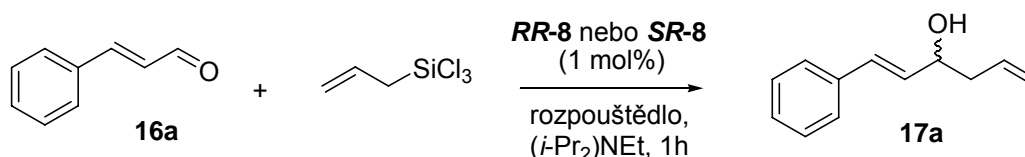
Schéma 4.10



4.4 Asymetrická allylace α,β -nenasycených aldehydů, katalyzovaná BTHC-*N,N'*-dioxidem

Na základě velmi dobrých výsledků, které jsem získala allylací aromatických a alifatických aldehydů katalyzovanou **RR-8** a **SR-8**, jsem se rozhodla rozšířit svůj zájem na allylace α,β -nenasycených aldehydů, které jsou v literatuře méně známé.^{18, 19b, 20c} Modelovou sloučeninou byl aldehyd kyseliny skořicové **16a**, který byl podroben allylacím v různých rozpouštědlech, katalyzovaných **RR-8** a **SR-8** (schéma 4.11).

Schéma 4.11



Výsledky těchto pokusů jsou shrnuty v tabulce 4.5. Z těchto pokusů vyplývá, že reakce probíhala ve všech rozpouštědlech s výjimkou acetonitrilu, kde nebyla zaznamenána žádná konverze. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo v případě THF, kde byl homoallylalkohol **17a**, který vznikl reakcí katalyzovanou pomocí **RR-8**, izolován ve výtěžku 92% s enantioselektivitou 97% ee. V ostatních rozpouštědlech byly výtěžky o poznání nižší (40-84%) a došlo zde i k mírnému snížení enantioselektivit (88-96% ee), což bylo pro další výběr rozpouštědla zásadní. Reakce v THF katalyzovaná pomocí **SR-8** proběhla s výtěžkem 95% a enantioselektivitou 93% ee.

Tabulka 4.5. Allylace aldehydu kyseliny skořicové katalyzované **RR-8** a **SR-8**.

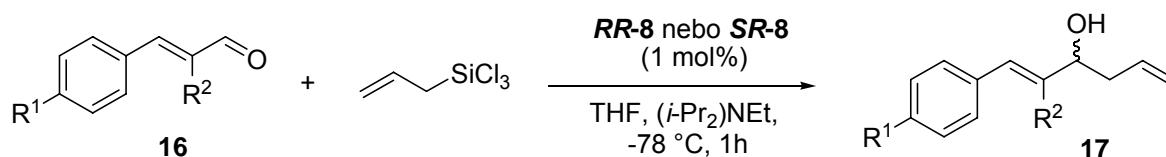
vstup	katalyzátor	rozpouštědlo	T (°C)	výtěžek ^a (%)	ee ^b (%)
1	RR-8	THF	-78	92	97 (<i>R</i>)
2		CH ₂ Cl ₂	-40	40	88 (<i>R</i>)
3		toluen	-78	43	88 (<i>R</i>)
4		methoxycyclopentan	-78	84	96 (<i>R</i>)
5		2-Me-THF	-78	52	96 (<i>R</i>)
6		MeCN	-40	nr.	
7	SR-8	THF	-78	95	93 (<i>S</i>)

^a Určeno pomocí NMR. ^b Určeno pomocí GC.

4.4.1 Allylace aromatických α,β -nenasycených aldehydů

Allylace aromatických α,β -nenasycených aldehydů, katalyzovaná 1 mol% **RR-8**, nebo **SR-8** v THF probíhaly s různými výtěžky a enantioselektivitami v závislosti na sterických a elektronodorných resp. elektronakceptorních vlastnostech substituentů R¹ a R² (schéma 4.12, tabulka 4.6).

Schéma 4.12



Z výsledků v tabulce 4.6 vyplývá, že substituent R² v poloze α na α,β -nenasycených aromatických aldehydech nemá zásadní vliv na enantioselektivitu reakce, neboť homoallylalkoholy **17b** i **17c** byly získány s vysokými enantioselektivitami (**RR-8** 89%, 92% ee; **SR-8** 97%, 93% ee). Výtěžek homoallylalkoholu **17c** je ale nižší (35%), což je pravděpodobně způsobeno přítomností stericky objemného substituentu chloru v poloze α , zatímco výtěžek homoallylalkoholu **17b**, substituovaného methylem je 90 a 99%. Přítomnost elektronakceptorních halogenů zvyšuje enantioselektivitu reakcí (vstup 3 a 4), neboť jak

můžeme z výsledků vidět, homoallylalkohol **17d** ($R^1 = F$) připravený katalýzou pomocí **RR-8**, byl získán o optické čistotě 96% ee. V případě katalýzy pomocí **SR-8** to bylo 91% ee. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo při reakci aldehydu **16e** ($R^1 = Br$), kdy byl homoallylalkohol **17e**, katalyzovaný pomocí **RR-8** získán o optické čistotě 99.9% ee a v případě katalýzy pomocí **SR-8** 95% ee.

Tabulka 4.6. Allylace aromatických α,β -nenasycených aldehydů katalyzovaná **RR-8** a **SR-8**.

vstup	aldehyd	R^1	R^2	produkt	RR-8		SR-8	
					výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b	výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b
1	16b	H	Me	17b	90	89 (<i>R</i>)	99	97 (<i>S</i>)
2	16c	H	Cl	17c	35	92 (<i>R</i>)	35	93 (<i>S</i>)
3	16d	F	H	17d	74	96 (<i>R</i>)	75	91 (<i>S</i>)
4	16e	Br	H	17e	80	99 (<i>R</i>)	85	95 (<i>S</i>)
5	16f	NO ₂	H	17f	60	86 (<i>R</i>)	60	37 (<i>S</i>)
6	16g	MeO	H	17g	80	71 (<i>R</i>)	80	63 (<i>S</i>)

^a Určeno pomocí NMR. ^b Určeno pomocí GC.

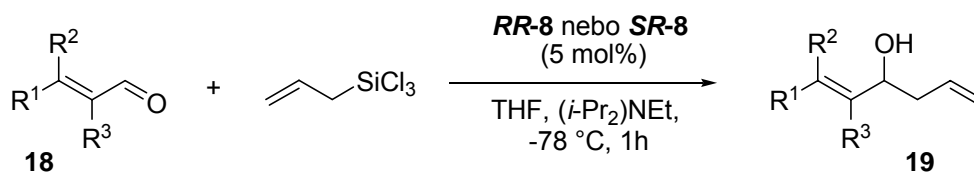
Překvapivé bylo snížení enantioselektivit u aldehydů substituovaných silnými elektronakceptorními, resp. elektrondonorními skupinami na aromatickém kruhu. Reakcí aldehydu **16f** ($R^1 = NO_2$) byl získán homoallylalkohol **17f** o optické čistotě 86% ee v případě katalýzy pomocí **RR-8** a jen 37% ee v případě **SR-8**. Homoallylalkohol **17g** byl získán s optickou čistotou 71% ee v případě katalýzy pomocí **RR-8** a 63% ee pomocí **SR-8**. Výtěžky těchto 4-substituovaných aldehydů **16d-16g** se pohybovaly v intervalu 60-85%.

Na základě těchto výsledků je možné říci, že až na jednu výjimku (aldehyd **16b**), je pro allylace α,β -nenasycených aromatických aldehydů výhodnější využití katalyzátoru **RR-8**, neboť poskytuje vyšší enantioselektivitu produktů. Tento trend je zajímavý především ve srovnání s výsledky uvedenými v kapitolách 4.3.1 a 4.3.2, kde je tomu u allylací aromatických a alifatických aldehydů přesně naopak.

4.4.2 Allylace alifatických α,β -nenasycených aldehydů

Allylace alifatických α,β -nenasycených aldehydů, katalyzované Lewisovskou bází, jsou z literatury známy jen minimálně^{18,31}, proto bylo příjemným překvapením, že jsem díky těmto reakcím získala homoallylalkoholy s vysokými enantioselektivitami (tabulka 4.7). Jelikož jsou alifatické aldehydy obecně méně reaktivní, použila jsem do reakce 5 mol% katalyzátoru **RR-8** nebo **SR-8**, jinak reakce probíhaly podle mnou užívaných standardních podmínek pro allylace (schéma 4.13).

Schéma 4.13



Jak vyplývá z výsledků v tabulce 4.7, probíhala allylace krotylaldehydu **18a** s relativně vysokou enantioselektivitou 86% ee v obou případech, ale výtěžky reakce byly dost odlišné (**RR-8** 40% a **SR-8** 90%). S délkou alifatického řetězce vzrůstaly enantioselektivity produktů, což je vidět na reakci aldehydů **18b** a **18c**. Homoallylalkoholy **19b** a **19c** byly získány s optickou čistotou 98% ee v případě katalyzátoru **RR-8** a 96% ee v případě **SR-8** s výtěžky 85-95%. V případě β,β -disubstituovaného aldehydu **18d** byl získán homoallylalkohol **19d** s optickou čistotou 92% ee v případě katalyzátoru **RR-8** a 86% ee v případě **SR-8**. Výtěžky obou reakcí však klesly na 30 a 35%.

U allylací α -methylakroleinu **18e** a α,β -disubstituovaných aldehydů **18f** a **18g** jsem zaznamenala zajímavý trend závislosti asymetrické indukce na relativní konfiguraci obou diastereoizomerních BTHC- N,N' -dioxidů. Ve všech případech byl totiž zásadní rozdíl při použití jednotlivých katalyzátorů. V případě katalýzy pomocí **RR-8** byly získány produkty s velmi nízkou enantioselektivitou (39% ee, **19e**; 20% ee, **19f-19g**), zatímco u reakcí katalyzovaných pomocí **SR-8** dosahovala enantioselektivita vysokých hodnot (94% ee, **19e**; 96% ee **19f** a **19g**). Výtěžky reakcí se pohybovaly v rozmezí 20-90%.

Tabulka 4.7. Allylace alifatických α,β -nenasycených aldehydů katalyzovaná **RR-8** a **SR-8**.

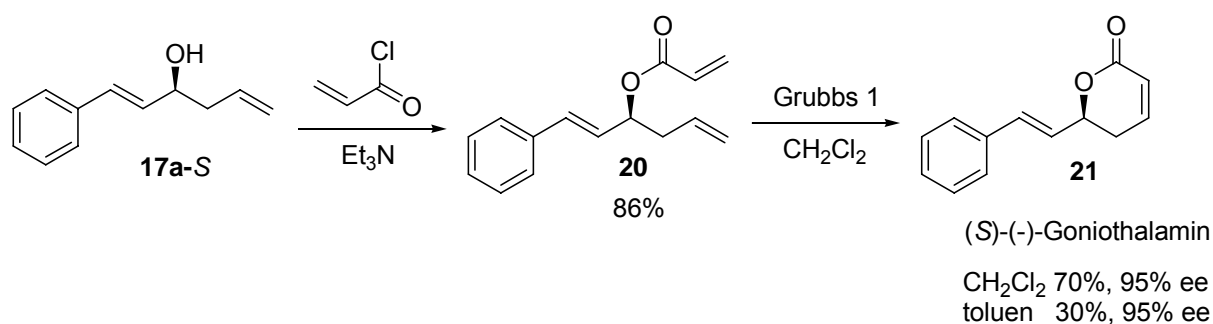
vstup	aldehyd	R ¹	R ²	R ³	produkt	RR-8		SR-8	
						výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b	výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b
1	18a	Me	H	H	19a	40	86	90	86
2	18b	Et	H	H	19b	85	98	90	96
3	18c	<i>n</i> -Bu	H	H	19c	90	98	95	96
4	18d	Me	Me	H	19d	30	92	35	86
5	18e	H	H	Me	19e	20	39	25	94
6	18f	Me	H	Me	19f	35	20	80	96
7	18g	Et	H	Me	19g	70	20	90	96

^a Určeno pomocí NMR. ^b Určeno pomocí GC.

4.4.3 Synthetická aplikace homoallylalkoholů v přípravě (*S*)-(-)-Goniothalaminu

Goniothalamín je přírodní látka, známá svými antikancerogenními účinky.⁵³ Já jsem se rozhodla využít homoallylalkoholu **17a**, získaného allylací aldehydu kyseliny skořicové **16a** k jeho syntéze, která by byla alternativou k již dříve publikovaným syntézám.⁵³ Esterifikací homoallylalkoholu **17a-S** chloridem kyseliny akrylové byl připraven ester **20** v izolovaném výtěžku 86%, který byl dále převeden intramolekulární metatezí dvojných vazeb, katalyzovanou Grubbsovým katalyzátorem 1. generace, na lakton **21** bez ztráty chiralit (schéma 4.14). Reakce byla prováděna nejprve v dichlormethanu, kde byl izolovaný výtěžek 70% a poté v toluenu, kde došlo ke snížení výtěžku reakce na 30%. Na tomto místě je důležité podotknout, že bylo provedeno několik experimentů s koncentrací výchozí látky v reakci a byl potvrzen již dříve publikovaný fakt, že při koncentraci vyšší než 0.01M reakce probíhá s minimálním výtěžkem.⁵⁴

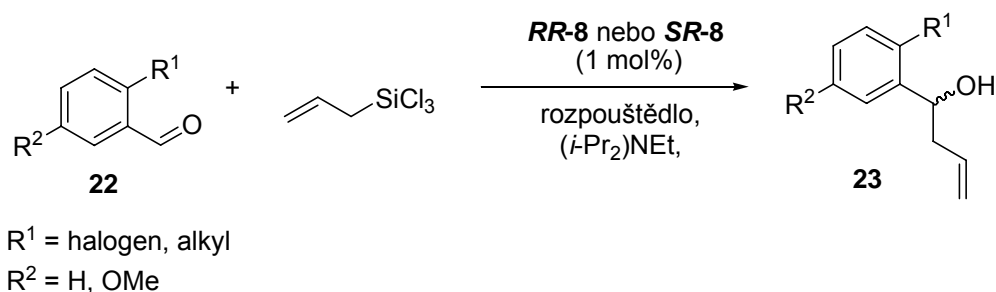
Schéma 4.14



4.5 Asymetrická allylace *ortho*-substituovaných aromatických aldehydů, katalyzovaná BTHC-*N,N'*-dioxidem

Jak vyplývá z předchozích kapitol, allylace stericky nebráněných aldehydů, katalyzované pomocí **RR-8** a **SR-8** probíhají s vysokými enantioselektivitami. Proto jsem se rozhodla vyzkoušet můj katalyzátor i na allylacích stericky více bráněných aromatických aldehydů, substituovaných v *ortho*-poloze různě objemným substituentem (schéma 4.15).

Schéma 4.15



Tabulka 4.8. Alkylace *ortho*-halogensubstituovaných aldehydů při -78 °C a po dobu 20 h.

Vstup	aldehyd	R ¹	R ²	rozpuštědlo	produkt	RR-8		SR-8	
						výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b	výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b
1	22a	I	OMe	THF	23a	5	56 (+)	53	80 (-)
2	22a	I	OMe	toluen	23a	nr.		nr.	
3	22a	I	OMe	DCM	23a	70	41 (+)	40	3 (+)
4	22b	I	H	THF	23b	52	16 (+)	51	30 (-)
5	22c	F	H	THF	23c	48	82 (+)	34	65 (-)
6	22d	Br	H	THF	23d	nr.		nr.	
7	22e	CF ₃	H	THF	23e	5	4 (+)	20	22 (-)

^a Izolovaný výtěžek. ^b Určeno pomocí ¹⁹F NMR příslušných Moscherových esterů.

Nejprve jsem vyzkoušela reakce aldehydů majících v *ortho*-poloze halogen, který by bylo možno později v dalších krocích výhodně substituovat a využít tak v syntéze některých přírodních látek.⁷⁰ Pro určení nejvýhodnějších podmínek jsem použila jodovaný derivát **22a**, nesoucí navíc v poloze *meta* methoxy skupinu. Jak můžeme vidět v tabulce 4.8, nejlepších výsledků bylo dosaženo při allylaci aldehydu **22a** ($R^1 = I$, $R^2 = OMe$) při použití THF jako rozpouštědla při $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (**RR-8**, 56% ee; **SR-8**, 80% ee). V toluenu reakce vůbec neprobíhala a při užití DCM významně klesla enantioselektivita produktu **23a** (**RR-8**, 41% ee; **SR-8**, 3% ee). Reakce ostatních *ortho*-substituovaných derivátů benzaldehydu byly prováděny na základě těchto výsledků pouze v THF. Allylací **22b** ($R^1 = I$, $R^2 = H$) jsem získala homoallylalkohol s nižší enantioselektivitou než v předchozím případě (**RR-8**, 16% ee; **SR-8**, 30% ee), neboť jak se zdá je přítomnost elektrondonorní methoxy skupiny na aldehydu výhodná. Další reakce přinesly neočekávané výsledky, neboť reakcí aldehydu **22c** ($R^1 = F$, $R^2 = H$) byl získán produkt **23c** s vysokou enantioselektivitou (**RR-8**, 82% ee; **SR-8**, 65% ee), zatímco reakce **22d** ($R^1 = Br$, $R^2 = H$) vůbec neprobíhala. Vezmeme-li v úvahu, že atom bromu je svou velikostí uprostřed mezi jodem a fluorem, je fakt, že reakce *ortho*-bromaldehydu vůbec neprobíhá rozhodně zajímavý.

Jelikož jsem chtěla připravit především homoallylalkoholy nesoucí v *ortho*-poloze skupinu, která by šla snadno derivatizovat a využít tak v syntéze dalších látek, rozhodla jsem se dále testovat allylaci benzaldehydů nesoucích v této poloze různě substituovanou dvojnou či trojnou vazbu. Výsledky těchto reakcí jsou shrnuty v tabulce 4.9.

Tabulka 9. Allylace *ortho*-substituovaných aldehydů při -78 °C v THF.

Vstup	aldehyd	R ¹	R ²	T (h)	produkt	RR-8		SR-8	
						výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b	výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b
1	22f	≡—H	OMe	20	23f	70	18 (+)	10	27 (-)
2	22g	≡— <i>t</i> Bu	OMe	20	23g	33	8 (+)	34	20 (-)
3	22h	≡—Ph	OMe	20	23i	50	42 (+)	65	50 (-)
4	22i	≡—TBDMS	OMe	20	23i	30	18 (+)	60	38 (-)
5	22j	≡—TMS	OMe	20	23j	60	22 (+)	73	60 (-)
6	22k	≡—TMS	H	20	23k	57	8 (+)	45	16 (-)
7	22l	H ₂ C=CH ₂	H	4	23l	40	72 (+)	40	76 (-)
8	22m	H ₂ C=CH ₂	OMe	20	23m	nr.		nr.	
9	22n	H	OMe	5	23n	60	85 (+)	60	88 (-)

^a Izolovaný výtěžek. ^b Určeno pomocí ¹⁹F NMR příslušných Moscherových esterů.

Nejprve byly provedeny allylace aldehydů substituovaných v *ortho*-poloze volnou trojnou vazbou **22f** ($R^1 = \equiv -H$, $R^2 = OMe$) a trojnou vazbou substituovanou alifatickou *tert*-butylovou skupinou **22g** ($R^1 = \equiv -t-Bu$, $R^2 = OMe$). Enantioselektivity výsledných produktů byly však nízké **23f** (**RR-8**, 18% ee; **SR-8**, 27% ee) a **23g** (**RR-8**, 8% ee; **SR-8**, 20% ee). Dále byly provedeny allylace aldehydů majících v *ortho*-poloze trojnou vazbu substituovanou fenylem **22h** ($R^1 = \equiv -Ph$, $R^2 = OMe$) nebo silylovými skupinami **22i** ($R^1 = \equiv -TBDMS$, $R^2 = OMe$), **22j** ($R^1 = \equiv -TMS$, $R^2 = OMe$). Enantioselektivity výsledných produktů vzrostly oproti předchozím výsledkům na **23h** (**RR-8**, 42% ee; **SR-8**, 50% ee) a **23i** (**RR-8**, 18% ee; **SR-8**, 38% ee). Nejlepšího výsledku bylo dosaženo v případě homoallylalkoholu **23j** (**RR-8**, 22% ee; **SR-8**, 60% ee). V případě allylace aldehydu **22k** ($R^1 = \equiv -TMS$, $R^2 = H$) se opět projevil kladný vliv elektrondonorní methoxy skupiny, neboť produkt reakce **23k**, který tuto skupinu v molekule nemá, byl izolován s nižší enantioselektivitou (**RR-8**, 8% ee; **SR-8**, 16% ee) než jeho analog **23j**.

Reakce aldehydů majících v *ortho*-poloze dvojnou vazbu byly komplikovanější díky pravděpodobné polymerizaci výchozích aldehydů. V případě reakce aldehydu **22l** ($R^1 = CH=CH_2$, $R^2 = H$) byla reakce ukončena již po 4 hodinách, protože kromě produktu allylace byla pomocí TLC detekovaná také narůstající směs vedlejších produktů. Homoallylalkohol **23l** byl ale izolován s relativně vysokou enantioselektivitou (**RR-8**, 72% ee; **SR-8**, 76% ee). K mému překvapení však vůbec neprobíhala allylace substituovaného aldehydu **22m** ($R^1 = H_2C=CH_2$, $R^2 = OMe$) a to ani při vyšších teplotách. Z reakční směsi byla izolována pouze neidentifikovatelná směs látek.

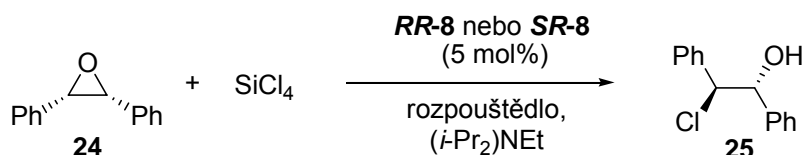
Pro závěrečnou reakci byl použit aldehyd **22n** nesoucí na aromatickém jádře pouze methoxy skupinu, bez jakékoli sterické zábrany v *ortho*-poloze ($R^1 = H$, $R^2 = OMe$). Jak můžeme vidět z výsledků, tato reakce probíhala o poznání rychleji a s lepšími výsledky enantioselektivit (**RR-8**, 85% ee; **SR-8**, 88% ee), z čehož můžeme usuzovat, že vliv substituentu v *ortho*-poloze je značný. Izolované výtěžky allylací *ortho*-substituovaných aldehydů se pohybovaly v rozmezí 5-73% v závislosti na sterickém vlivu substituentu. Tyto reakce probíhají o poznání pomaleji (obvykle 20 h) v porovnání s allylacemi aldehydů bez sterických zábran. Enantioselektivity homoallylalkohlů se sice pohybují v průměrných hodnotách, ale i tak jsou tyto výsledky lepší než výsledky dříve publikované.^{64, 65, 66, 67, 68, 69}

4.6 Asymetrické otevírání *meso*-epoxidů katalyzované BTHC-*N,N'*-dioxidem

Efektivní katalyzátor by měl mít všestranné využití. Proto jsem se rozhodla vyzkoušet i jiný typ enantioselektivních reakcí, kde bude **RR-8** a **SR-8** sloužit opět jako Lewisovská báze. Asymetrické otevírání *meso*-epoxidů je vhodná reakce, neboť v jednom kroku získáme halohydriny se dvěma novými centry chiralidy. Vzniklé halohydriny je možné jednoduše převést na další synteticky zajímavé látky.^{39,40}

Nejprve byla provedena reakce *cis*-stilbenoxidu **24**, katalyzovaná 5 mol% **RR-8** a **SR-8**, kde jako Lewisovská kyselina a zdroj chloridového anionu sloužil SiCl₄ a (*i*-Pr)₂NEt jako báze (schéma 4.16).

Schéma 4.16



Vzhledem k předchozím výsledkům, kde u allylací aldehydů, katalyzovaných BTHC-*N,N'*-dioxidem hrálo rozpouštědlo významnou roli, tak proto i u otevírání epoxidů jsem provedla nejprve screening různých rozpouštědel.

Tabulka 4.10. Otevírání *cis*-stilbenoxidu **24** na halohydrin **25**, katalyzované pomocí **RR-8** a **SR-8**.

rozpouštědlo	RR-8				SR-8			
	T (h)	teplota (°C)	výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b	T (h)	teplota (°C)	výtěžek (%) ^a	ee (%) ^b
DCM	12	-78	85	44	2	-78	74	26
MeCN	12	-40	99	22	1	-40	74	64
THF	24	-78	54	34	12	-78	60	30
toluen	24	-78	71	16		-78	nr.	
PhCl	24	-78	71	38		-78	nr.	

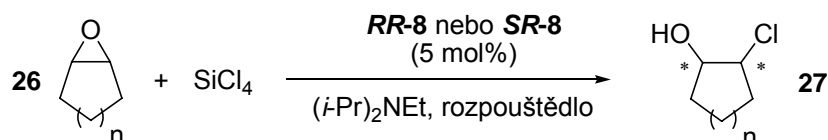
^a Izolovaný výtěžek. ^b Určeno pomocí ¹⁹F NMR příslušných Moscherových esterů.

Jak můžeme vidět z výsledků v tabulce 4.10, nejlepších výsledků bylo dosaženo při použití elektrofilních rozpouštědel (DCM, MeCN). V případě DCM jsem při katalýze pomocí **RR-8** získala halohydrin **25** v izolovaném výtěžku 85% s enantioselektivitou 44% ee a při použití **SR-8** to bylo 74% a 26% ee. V přítomnosti acetonitrilu byla při použití **RR-8** konverze úplná a produkt byl izolován ve výtěžku 99% s enantioselektivitou 22% ee a při použití **SR-8** byl výtěžek 74%, ale enantioselektivita stoupla na 44% ee. Zajímavé je, že reakční čas u otevírání epoxidu **24** katalyzovaného pomocí **RR-8** byl 12 hodin, zatímco v případě **SR-8** probíhaly reakce již za 1-2 hodiny.

V neelektrofilních rozpouštědlech (THF, toluen, PhCl) probíhaly reakce o poznání pomaleji (12-24 h) a obvykle s horšími výtěžky i enantioselektivitami, nebo neprobíhaly vůbec. V THF byl při katalýze pomocí **RR-8** získán produkt **25** ve výtěžku 54% a 34% ee, v případě **SR-8** byl výsledek srovnatelný (60% a 30% ee). V toluenu i PhCl byl při katalýze pomocí **RR-8** získán produkt **25** ve výtěžku 71% v obou případech a s enantioselektivitami 16 a 38% ee. Při použití katalyzátoru **SR-8** reakce v těchto rozpouštědlech vůbec neprobíhala.

Na základě předchozích výsledků jsem pro otevírání alifatických *meso*-epoxidů zvolila jako rozpouštědlo DCM a MeCN (schéma 4.17) a výsledky těchto reakcí jsou shrnuty v tabulce 11.

Schéma 4.17



Tabulka 4.11. Otevírání alifatických *meso*-epoxidů **26**, katalyzované pomocí **RR-8** a **SR-8**.

n, epoxid	rozpouštědlo	produkt	RR-8			SR-8		
			T (h)	výtěžek (%) ^c	ee (%) ^d	T (h)	výtěžek (%) ^c	ee (%) ^d
1, 26a	DCM ^a	27a	5	33	<2	5	stopy	<2
1, 26a	MeCN ^b	27a	3	74	26	5	23	43
2, 26b	DCM ^a	27b	5	stopy	<2	5	stopy	<2
2, 26b	MeCN ^b	27b	5	33	<2	5	30	53
3, 26c	DCM ^a	27c	5	46	26	5	38	23
3, 26c	MeCN ^b	27c	3	30	3	12	40	21
4, 26d	DCM ^a	27d	24	41	45	12	24	26
4, 26d	MeCN ^b	27d	24	35	27	12	52	55

^a Reakce probíhala při -40 °C. ^b Reakce probíhala při -78 °C. ^c Izolovaný výtěžek. ^d Určeno pomocí ¹⁹F NMR příslušných Moscherových esterů.

Pro asymetrické otevírání alifatických *meso*-epoxidů byly využity cyklické epoxidy o různé velikosti kruhu (cyklopentenoxid, **26a**; cyklohexenoxid, **26b**; cykloheptenoxid, **26c** a cyklooktenoxid, **26d**). Jak je vidět z výsledků v tabulce 4.11, je těžké zde najít jakékoli závislosti výtěžků a enantioselektivit na rozpouštědle, či velikosti kruhu.

Obecně lze říci, že lépe probíhaly reakce katalyzované pomocí **SR-8**, kde se izolované výtěžky reakcí obvykle pohybovaly v rozmezí 23-52% a enantioselektivity 21-55% ee. Nejlepšího výsledku bylo s tímto katalyzátorem dosaženo v acetonitrilu a to reakcemi cyklohexenoxidu, **26b** (53% ee) a cyklooktenoxidu, **26d** (55% ee). V případě kdy byl do reakce použit **RR-8** byly produkty izolovány ve výtěžcích 30-74%, ale s nižšími enantioselektivitami 26-45% ee. Nejlepšího výsledku bylo v tomto případě dosaženo reakcí cyklooktenoxidu, **26d**, kde byl produkt **27d** získán s optickou čistotou 45% ee.

Kruhy s vyšším počtem uhlíků (**26c** a **26d**) jsou obecně stabilnější a proto i asymetrické otevírání jejich oxidů probíhalo lépe, aniž by došlo k rozkladu výchozí látky. Reakční časy těchto reakcí byly však delší (5-24 h). U menších kruhů (**26a** a **26b**) probíhaly reakce v rozmezí 3-5 hodin, ale docházelo zde k častému rozkladu výchozích látek a produkty tak byly izolovány jen ve stopovém množství.

5. Experimentální část

5.1 Obecné metody

Všechna rozpouštědla, pokud není uvedeno jinak, byla použita tak, jak byla získána. THF a toluen byly destilovány ze směsi sodík-benzofenon a dichlormethan z CaH_2 , pod ochrannou atmosférou argonu. Ostatní sloučeniny byly zakoupeny z komerčních zdrojů. ^1H a ^{13}C NMR spektra byla měřena na NMR spektrometru Varian UNITY 300 (^1H při 300 MHz, ^{13}C při 75 MHz) nebo na Varian 400 (^1H při 400 MHz, ^{13}C při 75 MHz), jako roztok v C_6D_6 nebo CDCl_3 . Chemické posuny jsou uvedeny v δ -stupnici a interakční konstanty J v Hz. Hmotnostní spektra byla měřena na přístroji LTQ Orbitrap XL. Infračervená spektra byla měřena na spektroskopu FTIR Nicolet avatar Drift KBr a zaznamenána ve vlnočtech (cm^{-1}). Pro sloupcovou chromatografii byl použit Fluka 60 silikagel nebo oxid hlinitý. K TLC byly použity hliníkové desky s vrstvou silikagelu 60 F₂₅₄ (Merck). Všechny reakce byly provedeny pod ochrannou atmosférou argonu v klasických baňkách nebo v mikrovlnném reaktoru Biotage initiator.

5.2 Příprava nesymetricky substituovaných BTHC

Hexadeka-1,7,9,15-tetrayn (1). K suspenzi CuI (448 mg, 2.35 mmol), PdCl₂(MeCN)₂ (300 mg, 1.16 mmol) a PPh₃ (1.23 g, 4.7 mmol) v bezvodém THF (200 mL) byl přidán pod ochrannou atmosférou argonu 1,7-oktadiyn (10 g, 94 mmol). Poté byla reakční směs ochlazena na 0 °C a byl přikapán roztok I₂ (3 g, 11.8 mmol) v THF (7 mL). Po přidání diisopropylaminu (25 g, 0.18 mol) byla reakce míchána 3 hodiny při teplotě 0 °C. Reakce byla ukončena přidávkem vody (50 mL), poté byla vodná fáze extrahována diethyletherem (3 × 200 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄. Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a residuum bylo chromatografováno na alumině (hexan). Následná destilace za sníženého tlaku poskytla 1.6 g (18 %) bezbarvé viskózní kapaliny: ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 1.26-1.30 (m, 8H), 1.71-1.73 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆) δ 18.7, 19.5, 28.3, 28.4, 67.8, 70.1, 78.3, 84.9. Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵⁰

Obecný předpis pro přípravu nesymetricky substituovaných bipyridinů. Do roztoku hexadeka-1,7,9,15-tetraynu **1** (100 mg, 0.48 mmol) v bezvodém THF (3 mL) v mikrovlnné kyvetě byl přidán R¹CN **2** (0.48 mmol), R²CN **3** (4.8 mmol) a CpCo(CO)₂ (18 mg, 0.1 mmol) pod ochrannou atmosférou argonu. Poté byla kyveta umístěna do mikrovlnného reaktoru a byla vystavena vlivu mikrovlnného záření po dobu 25 min (300 W) (během této doby dosáhl reaktor teploty 180 °C a tlaku 20 barr). Poté byly nezreagované nitrily odstraněny za sníženého tlaku a kolonová chromatografie na vrstvě silikagelu poskytla produkt.

5,6,7,8-Tetrahydro-1-(5,6,7,8-tetrahydro-3-methylisochinolin-1-yl)-3-fenylisochinolin

(4a). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 40 mg (25%) produktu **4a** v podobě bezbarvé viskózní kapaliny a 30 mg (10%) symetricky substituovaného produktu **5a**. **4a:** ¹H NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 1.44-1.49 (m, 8H), 2.44-2.48 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.61-2.66 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 3H), 8.17-8.20 (m, 2H); ¹³C NMR (C₆D₆, 300 MHz) δ 23.2 (2C), 23.9, 24.0, 24.8, 26.8, 27.0, 30.2, 30.5, 120.4, 123.3, 127.9 (2C), 128.2, 128.5, 129.2, 129.4, 130.8, 141.0, 147.4, 148.0, 154.0, 154.7, 158.7, 159.3; IČ (THF) ν 696, 1069, 1430, 1590, 1722, 2858, 2933, 3085 cm⁻¹; ESI-MS m/z (% relativní intenzita) 355 (M⁺, 100), 377 (15); HR-ESI vypočteno pro C₂₅H₂₆N₂ 355.2169 změřeno 355.2169.

5,6,7,8-Tetrahydro-1-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin-1-yl)-3-(4-methoxyfenyl)-isochinolin (4b). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 60 mg (28%) produktu **4b** v podobě bezbarvé viskózní kapaliny a 20 mg (10%) symetricky substituovaného produktu **5a**. **4b**: $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.48-1.50 (m, 8H), 2.51-2.53 (m, 4H), 2.69-2.71 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 6.91-6.93 (m, 2H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H); 7.27-7.32 (m, 3H), 8.21-8.24 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz) δ 23.2, 23.3, 23.9, 24.0, 27.1 (2C), 30.5 (2C), 55.5, 115.0, 119.8, 120.5, 127.9 (2C), 129.2 (4C), 129.5 (2C), 130.3, 131.1, 133.6, 141.0, 148.1 (2C), 153.9, 154.0, 159.0, 159.2, 161.4; IČ (THF) v 694, 835, 1030, 1172, 1247, 1307, 1416, 1451, 1514, 1550, 1589, 1608, 2931 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (% relativní intenzita) 447 (M^+ , 100), 448 (36), 469 (8), 893 (50), 915 (50), 916 (35), 917 (15); HR-ESI vypočteno pro $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ 447.2431 změřeno 447.2426.

5,6,7,8-Tetrahydro-1-(5,6,7,8-tetrahydro-3-fenylisochinolin-1-yl)-3-(pyridin-2-yl)isochinolin (4c). Kolonová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/EtOAc) poskytla 55 mg (28%) produktu **4c** v podobě bezbarvé viskózní kapaliny a 4 mg (2%) symetricky substituovaného produktu **5a**. **4c**: $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.44-1.46 (m, 8H), 2.43-2.64 (m, 8H), 6.84-6.85 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H), 8.19-8.29 (m, 3H), 8.57-8.58 (m, 1H), 9.52 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 300MHz) δ 22.0, 22.2, 22.8, 22.9, 26.1, 29.3, 29.4, 30.0, 119.7, 123.1, 126.9 (2C), 128.3 (2C), 128.5, (2C), 130.0, 130.8, 133.7, 135.0, 139.8, 147.3, 147.5, 148.4, 149.6, 150.5, 153.1, 157.7, 158.4; IČ (THF) v 689, 751, 806, 1024, 1160, 1430, 1588, 2855, 2922, 3036 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (% relativní intenzita) 418 (M^+ , 100), 440 (61); HR-ESI vypočteno pro $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3$ 418.2269, změřeno 418.2278.

5,6,7,8-Tetrahydro-1-[5,6,7,8-tetrahydro-3-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin-1-yl]-3-fenylisochinolin (4d). Kolonová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla 56 mg (28%) produktu **4d** v podobě bezbarvé viskózní kapaliny a 20 mg (20%) symetricky substituovaného produktu **5a**. **4d**: $^1\text{H NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz) δ 1.36-1.68 (m, 11H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.46-2.68 (m, 7H), 3.74-3.80 (m, 1H), 3.95-4.0 (m, 1H), 5.23 (t, $J = 7\text{Hz}$; 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.4 (s, 1H), 8.16-8.19 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (C_6D_6 , 400 MHz) δ 23.2 (2C), 24.0 (2C), 26.7, 27.0, 27.1, 30.4, 30.5, 34.0, 69.5, 82.4, 120.3, 120.5, 128.2, 128.6 (2C), 129.2 (2C), 130.4, 131.0, 140.9, 148.0, 148.1, 153.9, 158.4, 159.1, 160.1; IČ (THF) v 699, 961, 1069, 1432, 1722, 2877, 2937, 3292 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (% relativní intenzita) 411 (M^+ , 100), 412 (31), 433 (27); HR-ESI vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}+\text{H}^+$ 411.2431, změřeno 411.2421.

5,6,7,8-Tetrahydro-1-[5,6,7,8-tetrahydro-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)isochinolin-1-yl]-3-methylisochinolin (4e). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 60 mg (28%) produktu **4e** v podobě bezbarvé viskózní kapaliny a 2 mg (5%) symetricky substituovaného produktu **6e**. **4e**: ^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.46-1.51 (m, 8H), 2.42-2.65 (m, 11H), 3.42 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 6.56 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (s, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 23.3, 23.9, 24.0, 24.7, 26.8, 26.9, 30.2, 30.5, 56.6 (2C), 61.2, 106.1, 120.3, 123.4, 128.6 (2C), 129.0 (2C), 130.5, 136.4, 141.4, 147.4, 148.0, 154.3, 155.0, 155.1, 158.7, 159.3; IČ (THF) v 853, 1068, 1127, 1228, 1430, 1554, 2858, 2934, 1584, 1721 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (% relativní intensita) 445 (M^+ , 100), 467 (33); HR-ESI vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ 445.2486 změřeno 445.2476.

5,6,7,8-Tetrahydro-1-{5,6,7,8-tetrahydro-4-[(trifluormethyl)fenyl]-isochinolin-1-yl}-3-methylisochinolin (4f). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 40 mg (20%) produktu **4f** v podobě bezbarvé viskózní kapaliny a 30 mg (15%) symetricky substituovaného produktu **6f**. **4f**: ^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.46-1.50 (m, 8H), 2.45-2.48 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 8.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 23.1, 23.2, 23.7, 23.8, 24.0, 24.7, 26.8, 27.0, 30.1, 30.4, 32.6, 120.8, 123.5, 126.3, 126.4, 127.7, 128.1, 129.2, 132.0, 144.1, 148.0, 148.3, 152.2, 154.8, 158.3, 159.6; IČ (THF) v 848, 1015, 1068, 1123, 1161, 1323, 1432, 1591, 2858, 2928 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (% relativní intensita) 423 (M^+ , 100), 445 (58); HR-ESI vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{F}_3$ 445.2486 změřeno 445.2476.

5,6,7,8-Tetrahydro-1-[5,6,7,8-tetrahydro-(4-chlorfenyl)isochinolin-1-yl]-3-methylisochinolin (4g). Kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) poskytla 50 mg (27%) produktu **4g** v podobě bezbarvé viskózní kapaliny a 9 mg (5%) symetricky substituovaného produktu **6g**. **4g**: ^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.43-1.49 (m, 8H), 2.44-2.47 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.57-2.63 (m, 4H), 6.59 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 23.2, 23.3, 23.9, 24.0, 24.7, 26.8, 26.9, 30.1, 30.4, 120.2, 123.4, 128.8 (2C), 129.2 (2C), 129.6, 131.2, 135.3, 139.3, 147.5, 148.1, 152.6, 154.8, 158.5, 159.4; IČ (THF) v 834, 1012, 1304, 1431, 1492, 1592, 2857, 2932 cm^{-1} ; ESI-MS m/z (% relativní intensita) 389 (M^+ , 100), 391 (36); HR-ESI vypočteno pro $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Cl}$ 389.1779 změřeno 389.1779.

5,6,7,8-Tetrahydro-1-(5,6,7,8-tetrahydro-3-methylisochinolin-1-yl)-3-((R)-tetrahydrofuran-2-yl)isochinolin (4h). Kolonová chromatografie na silikagelu (EtOAc) poskytla 52 mg (32%) směsi produktu **4h** a 52 mg symetricky substituovaného produktu **6h**. **4h**: ^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.36-1.66 (m, 12H), 2.01-2.10 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.38-2.50 (m, 7H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.91-3.97 (m, 1H), 5.15-5.19 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 22.9, (2C), 23.7, 24.3, 26.3, 26.5, 26.6, 29.8, 30.1, 30.5, 33.6, 69.1, 82.0, 119.8, 199.9, 129.8, 130.0, 147.5, 147.6, 158.0, 158.3, 159.7, 159.8.

5.3 Oxidace BTHC na BTHC-*N,N'*-dioxid

Do roztoku BTHC (100 mg, 0.24 mmol) v suchém dichlormethanu (2 mL) byla přidána MCPBA (77%, 165 mg, 0.74 mmol,) při 0 °C. Poté co reakční směs dosáhla laboratorní teploty, byla míchána po dobu 2 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 , vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3×20 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO_4 . Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a residuum bylo chromatografováno na silikagelu (20/1 CHCl_3 /aceton). Směs diastereoizomerů byla rozdělena chromatografií na alumině (8/1 CHCl_3 /aceton) a bylo získáno 38 mg (38%) **RR-8** a 13 mg (13%) **SR-8** v podobě bílé pevné látky.

(*R*_{ax})-(+)-3-[(*R*)-tetrahydrofuran-2-yl]-3'-fenyl-(5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-biisochinolin) *N,N'*-dioxid (RR-8**).** B.t. 151-152 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +238$ (c 0.03, CHCl_3); ^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.31-1.50 (m, 9H), 1.94-2.12 (m, 4H) 2.22-2.61 (m, 2H), 2.32- 2.36 (m, 2H) 2.61-2.80 (m, 3H) 3.59-3.66 (m, 1H) 3.78-3.83 (m, 1H) 5.70-5.74 (t, $J = 12$ Hz, 1H) 6.76 (s, 1H) 7.12-7.16 (m, 3H) 7.35 (s, 1H) 7.90 7.93 (m, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 300 MHz) 21.7, 21.8 (2C), 24.3, 24.4, 25.4 (2C), 28.0, 28.2, 31.3, 68.6, 75.5, 122.1, 126.8, 127.6, 128.6, 129.6 (3C), 133.4, 133.5, 133.9, 134.2, 134.6, 142.2, 142.7, 146.0, 151.0; IČ (THF) v 564, 697, 774, 955, 1073, 1262, 1403, 1448, 1584, 1712, 2860, 2931, 3058; ESI-MS m/z (% relativní intenzita) 443 (M^+ , 70), 465 ($+\text{Na}^+$, 100), 906 (84); HR-ESI vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$ 443.2329, změřeno 443.2328. R_f (8/1 CHCl_3 /aceton) = 0.8 (alumina).

(*S*_{ax})-(-)-3-[(*R*)-Tetrahydrofuran-2-yl]-3'-fenyl-(5,5',6,6',7,7',8,8'-oktahydro-1,1'-biisochinolin) *N,N'*-dioxid (SR-8**).** B.t. 116-117 °C; $[\alpha]_{\text{D}} -79^\circ$ (c 0.06, CHCl_3); ^1H NMR (C_6D_6 , 300 MHz) δ 1.31-1.58 (m, 10H) 1.78-1.88 (m, 1H) 2.04-2.13 (m, 2H) 2.25-2.32 (m, 4H) 2.71-2.86 (m, 3H) 3.56-3.64 (m, 1H) 3.80-3.87 (m, 1H) 5.54-5.58 (t, $J = 12$ Hz, 1H) 6.78

(s, 1H) 7.91-7.39 (m, 2H); ^{13}C NMR (C_6D_6 , 300 MHz) 22.5 (3C), 25.0 (2C), 26.1 (2C), 28.7, 28.9, 33.0, 69.0, 76.1, 122.8, 127.5, 128.3, 129.3, 130.3 (3C), 134.1, 134.2, 134.6, 134.0, 135.1, 142.9, 143.4, 146.8, 151.3; IČ (THF) ν 562, 690, 772, 953, 1070, 1261, 1407, 1450, 1583, 1710, 2860, 2930, 3059; ESI-MS m/z (% relativní intenzita) 443 (M^+ , 70), 465 ($+\text{Na}^+$, 100), 906 (84); HR-ESI vypočteno pro $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$ 443.2329, změřeno 443.2328. R_f (8/1 $\text{CHCl}_3/\text{aceton}$) = 0.9 (alumina).

Rentgenostrukturní analýza **RR-8**.

Data pro **RR-8** $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$, $M_r = 442.54$, orthorombická, $P2_12_12_1$, $a = 9.10860$ (10) Å, $b = 15.3138$ (2) Å, $c = 16.4463$ (2) Å, $V = 2294.05$ (5) Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.281$ Mg m⁻³. Žluté krystaly o rozměrech $0.4 \times 0.4 \times 0.3$ mm byly nanášeny na skleněnou kapiláru a měřeny na Nonius Kappa CCD difraktometru monochromatickým Mo K α zářením ($\lambda = 0.71073$ Å) při 150 (2) K. Korekce absorpce byla zanedbána ($\mu = 0.08$ mm⁻¹); ze všech 48698 měřených odrazů v intervalu $h = -11$ do 11, $k = -19$ do 19, $l = -21$ do 21 ($\theta_{\text{max}} = 27.5^\circ$), z nichž 5254 bylo jedinečných ($R_{\text{int}} = 0.029$), 4738 bylo pozorováno podle $I > 2\sigma(I)$ kritéria. Krystalová struktura byla vyřešena pomocí přímých metod (SIR92)⁵⁴ a upřesněna metodou nejmenších čtverců vycházejících z F^2 (SHELXL97).⁵⁵ Vodíkové atomy byly přepočteny do idealizovaných pozic (riding model). Upřesnění konvergovalo ($\Delta/\sigma_{\text{max}} = 0.001$) k $R = 0.041$ pro pozorované odrazy a $wR = 0.114$, $S = 1.06$ pro 312 parametrů a všech 5254 odrazů. Konečná diferenční mapa neukazovala žádné chemicky významné signály ($\Delta\rho_{\text{max}} = 0.98$ eÅ⁻³, $\Delta\rho_{\text{min}} = -0.22$ eÅ⁻³).

5.4 Asymetrická allylace aldehydů, katalyzovaná BTHC- N,N' -dioxidem

5.4.1 Asymetrická allylace aromatických aldehydů 9

Obecný předpis. Do roztoku BTHC- N,N' -dioxidu **RR-8** nebo **SR-8** (0.004 mmol, 2 mg) v THF, PhCl nebo MeCN (1 mL) byl přidán aldehyd **9** (0.4 mmol), diisopropylethylamin (0.6 mmol, 104 μL , 77 mg) a allyltrichlorsilan (0.6 mmol, 85 μL , 51 mg) při -78 nebo -40 °C a reakce byla míchána po dobu 1 hodiny. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 , vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3×5 mL), a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO_4 a filtrovány přes vrstvu silikagelu. Výtěžek a enantioselektivní přebytek byly určeny pomocí GC (HP-Chiral β column, 30 m \times 0.25 mm, zahřívání: 80° C po dobu 1 min, potom 1° C/min do 160 °C, 5 min při této teplotě).

Allylace aromatických aldehydů 9 katalyzovaná pomocí *RR-8*.

Allylace v THF:

Aldehyd **9a** při -78 °C: **(R)-(+)-1-fenylprop-2-en-1-ol (10a)**, 93% ee, kvantitativní výtěžek, ($t_R = 57.24$ min, $t_S = 57.97$ min).

Aldehyd **9b** při -78 °C: **(R)-(+)-1-(4-methoxyfenyl)prop-2-en-1-ol (10b)**, 86% ee, kvantitativní výtěžek, ($t_R = 83.91$ min, $t_S = 84.62$ min).

Aldehyd **9c** při -78 °C: **(R)-(+)-1-(4-(trifluormethyl)fenyl)prop-2-en-1-ol (10c)**, 95% ee, 76% výtěžek, ($t_R = 60.30$ min, $t_S = 61.88$ min).

Aldehyd **9d** při -78 °C: **(R)-(+)-1-(4-chlorfenyl)prop-2-en-1-ol (10d)**, 89% ee, 89% výtěžek, ($t_R = 79.91$ min, $t_S = 81.07$ min).

Aldehyd **9e** při -78 °C: **(R)-(+)-1-*p*-tolylprop-2-en-1-ol (10e)**, 85% ee, 99% výtěžek, ($t_R = 64.28$ min, $t_S = 65.55$ min).

Aldehyd **9f** při -78 °C: **(R)-(+)-1-(4-fluorfenyl)prop-2-en-1-ol (10f)**, 84% ee, 91% výtěžek, ($t_R = 59.41$ min, $t_S = 60.55$ min).

Aldehyd **9g** při -78 °C: **(R)-(+)-4-(1-hydroxyallyl)benzonitril (10g)**, 83% ee, 55% výtěžek, ($t_R = 58.19$ min, $t_S = 60.51$ min).

Aldehyd **9h** při -78 °C: **(R)-(+)-1-(3-chlorfenyl)prop-2-en-1-ol (10h)**, 87% ee, 75% výtěžek, ($t_R = 79.24$ min, $t_S = 80.19$ min).

Aldehyd **9i** při -78 °C: **(R)-(+)-1-(2-chlorfenyl)prop-2-en-1-ol (10i)**, 46% ee, 45% výtěžek, ($t_R = 75.08$ min, $t_S = 75.83$ min).

Allylace v MeCN:

Aldehyd **9a** při -40 °C: **(S)-(-)-1-fenylprop-2-en-1-ol (10a)**, 53% ee, kvantitativní výtěžek, ($t_R = 57.20$ min, $t_S = 57.52$ min).

Allylace v PhCl:

Aldehyd **9a** při -40 °C: **(R)-(+)-1-fenylprop-2-en-1-ol (10a)**, 93% ee, kvantitativní výtěžek, ($t_R = 57.36$ min, $t_S = 57.97$ min).

Aldehyd **9b** při -40 °C: **(R)-(+)-1-(4-methoxyfenyl)prop-2-en-1-ol (10b)**, 55% ee, 93% výtěžek, ($t_R = 83.88$ min, $t_S = 84.58$ min).

Aldehyd **9c** při -40 °C: **(R)-(+)-1-(4-(trifluormethyl)fenyl)prop-2-en-1-ol (10c)**, 67% ee, 76% výtěžek, ($t_R = 60.20$ min, $t_S = 61.82$ min).

Allylace aromatických aldehydů 9 katalyzovaná pomocí *SR-8*.

Allylace v THF:

Aldehyd **9a** při -78 °C: (*S*)-(-)-1-fenylprop-2-en-1-ol (**10a**), 96% ee, 98% výtěžek, ($t_R = 58.61$ min, $t_S = 58.76$ min).

Aldehyd **9b** při -78 °C: (*S*)-(-)-1-(4-methoxyfenyl)prop-2-en-1-ol (**10b**), 91% ee, 90% výtěžek, ($t_R = 84.10$ min, $t_S = 84.57$ min).

Aldehyd **9c** při -78 °C: (*S*)-(-)-1-(4-(trifluormethyl)fenyl)prop-2-en-1-ol (**10c**), 87% ee, 91% výtěžek, ($t_R = 60.53$ min, $t_S = 61.72$ min).

Aldehyd **9d** při -78 °C: (*S*)-(-)-1-(4-chlorfenyl)prop-2-en-1-ol (**10d**), 93% ee, 91% výtěžek, ($t_R = 80.19$ min, $t_S = 80.76$ min).

Aldehyd **9e** při -78 °C: (*S*)-(-)-1-*p*-tolylprop-2-en-1-ol (**10e**), 94% ee, 99% výtěžek, ($t_R = 69.36$ min, $t_S = 69.93$ min).

Aldehyd **9f** při -78 °C: (*S*)-(-)-1-(4-fluorfenyl)prop-2-en-1-ol (**10f**), 95% ee, 99% výtěžek, ($t_R = 59.53$ min, $t_S = 60.01$ min).

Aldehyd **9g** při -78 °C: (*S*)-(-)-4-(1-hydroxyallyl)benzoniřil (**10g**), 88% ee, 93% výtěžek, ($t_R = 58.21$ min, $t_S = 60.55$ min).

Aldehyd **9h** při -78 °C: (*S*)-(-)-1-(3-chlorfenyl)prop-2-en-1-ol (**10h**), 92% ee, 78% výtěžek, ($t_R = 79.76$ min, $t_S = 80.16$ min).

Aldehyd **9i** při -78 °C: (*S*)-(-)-1-(2-chlorfenyl)prop-2-en-1-ol (**10i**), 14% ee, 42% výtěžek, ($t_R = 75.40$ min, $t_S = 75.10$ min).

Allylace v MeCN:

Aldehyd **9a** při -40 °C: (*R*)-(+)-1-fenylprop-2-en-1-ol (**10a**), 44% ee, kvantitativní výtěžek, ($t_R = 57.20$ min, $t_S = 57.52$ min).

Allylace v PhCl:

Aldehyd **9a** při -40 °C: (*S*)-(-)-1-fenylprop-2-en-1-ol (**10a**), 94% ee, kvantitativní výtěžek, ($t_R = 57.50$ min, $t_S = 57.70$ min).

5.4.2 Asymetrická allylace alifatických aldehydů.

Obecný předpis pro allylaci alifatických aldehydů. Do roztoku BTHC-*N,N'*-dioxidu **RR-8** nebo **SR-8** (0.004 mmol, 2 mg) v CHCl₃ (1 mL) byl přidán aldehyd **11** (0.08 mmol), diisopropylethylamin (0.12 mmol, 21 μL, 11 mg) a allyltrichlorsilan (0.12 mmol, 17 μL, 21

mg) při -40 °C a reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃, vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 x 5 mL), spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄ a filtrovány přes vrstvu silikagelu. Výtěžek a enantioselektivní přebytek byly určeny pomocí GC (HP-Chiral β column, 30 m x 0.25 mm, zahřívání: 70° C po dobu 0 min, potom 0.5° C/min do 170 °C, 0 min).

Allylace alifatických aldehydů 11 katalyzovaná pomocí RR-8.

Aldehyd **11a**: (*S*)-(-)-undek-1en-4-ol (**12a**), 60% ee, 90% výtěžek, (*t_R* = 66.29 min, *t_S* = 67.53 min).

Aldehyd **11b**: (*R*)-(+)-1-cyklohexylbut-3-en-1-ol (**12b**), 67% ee, 95% výtěžek, (*t_R* = 68.32 min, *t_S* = 68.70 min).

Allylace alifatických aldehydů 11 katalyzovaná pomocí SR-8.

Aldehyd **11a**: (*S*)-(-)-undek-1en-4-ol (**12a**), 43% ee, 88% výtěžek, (*t_R* = 66.32 min, *t_S* = 67.50 min).

Aldehyd **11b**: (*R*)-(+)-1-cyklohexylbut-3-en-1-ol (**12b**), 38% ee, 94% výtěžek, (*t_R* = 68.23 min, *t_S* = 68.70 min).

5.4.3 Krotylace benzaldehydu pomocí RR-8

Do roztoku BTHC-*N,N'*-dioxidu **RR-8** (0.004 mmol, 2 mg) v PhCl (1 mL) byl přidán aldehyd **9a** (0.4 mmol, 45 μL, 45 mg), diisopropylethylamin (0.6 mmol, 104 μL, 77 mg) a krotyltrichlorsilan (0.6 mmol, 95 μL, 57 mg) při -40 °C a reakční směs byla míchána po dobu 24 hodin. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃, vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 x 5 mL), spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄ a filtrovány přes vrstvu silikagelu. Výtěžek a enantioselektivní přebytek byly určeny pomocí GC (HP-Chiral β column, 30 m x 0.25 mm, zahřívání: 80° C po dobu 1 min, potom 1° C/min do 160 °C, 5 min při této teplotě).

(*anti*)-1-Fenylpent-3-en-1-ol (*anti*-**13**), 91% ee *anti*-produktu, 87% ee *syn*-produktu, 82% výtěžek, (*t_{1R,2R}* = 92.92 min, *t_{1S,2S}* = 93.49 min, *t_{1R,2S}* = 94.96 min, *t_{1S,2R}* = 96.69 min).

5.4.4 Syntéza laktonu 15

(R)-(+)-1-Fenylbut-3-enyl akrylat (14). Do roztoku (R)-(+)-1-fenylprop-2-en-1-olu **10a-R** (1.4 mmol, 200mg) v CH₂Cl₂ (1 mL) byl přidán akryloyl chlorid (2.8 mmol, 255 mg), 4-(dimethylamino)pyridin (0.07 mmol, 8.5 mg) a triethylamin (3.08 mmol, 311 mg) za laboratorní teploty a reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin. Reakce byla ukončena nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 × 2 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄. Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a kolonovou chromatografií na silikagelu (8/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 225 mg (80 %) bezbarvé viskózní kapaliny: $[\alpha]_D = +56^\circ$ (c 0.08, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.54-2.76 (m, 2H), 5.06-5.13 (m, 2H), 5.70-5.81 (m, 1H), 5.82-5.92 (m, 2H), 6.15-6.20 (m, 1H), 6.42-6.48 (m, 1H), 7.28-7.4 (m, 5H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵²

(R)-(+)-5,6-Dihydro-6-fenylpyran-2-on (15). Do roztoku (R)-(+)-1-fenylbut-3-enyl akrylatu **14** (0.25 mmol, 50 mg) v CH₂Cl₂ nebo v toluenu (2 mL) byl přidán Grubbsův katalyzátor 2. generace (0.0125 mmol, 11 mg) za laboratorní teploty. Reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin za teploty 100 °C v případě toluenu a 40 °C v případě CH₂Cl₂. Reakce byla ukončena nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 × 2 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄. Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a kolonovou chromatografií na silikagelu (3/2 hexan/EtOAc) byl získán pevný bezbarvý produkt ve výtěžku 24 mg (55%, 74% ee) v případě CH₂Cl₂ a 43 mg (93%, 90% ee) v případě toluenu. $[\alpha]_D = +198^\circ$ (c 0.1, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.62-2.64 (m, 2H), 5.45 (dd, $J = 8.9$ Hz, 6.4 Hz; 1H), 6.12 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.95-6.99 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵²

5.5 Asymetrická allylace α,β -nenasycených aldehydů, katalyzovaná BTHC- *N,N'*-dioxidem

5.5.1 Asymetrická allylace aldehydu kyseliny skořicové v různých rozpouštědlech

(E)-1-Fenylhexa-1,5-dien-3-ol (17a). Do roztoku BTHC-*N,N'*-dioxidu **RR-8** nebo **SR-8** (0.004 mmol, 2 mg) v THF, CH₂Cl₂, toluenu, 2-Me-THF nebo methoxycyklopentanu (1 mL), byl přidán aldehyd kyseliny skořicové **16a** (0.4 mmol, 53 mg), diisopropylethylamin (0.6

mmol, 104 μ L, 77 mg) a reakce byla ochlazena na -78 $^{\circ}$ C. Poté byl přidán allyltrichlorsilan (0.6 mmol, 85 μ L, 51 mg) a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při stejné teplotě. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃, vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 \times 5 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄. Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a residuum bylo filtrováno přes vrstvu silikagelu. Enantioselektivní přebytek byl určen pomocí GC (HP-Chiral β column, 30 m \times 0.25 mm, zahřívání: 80 $^{\circ}$ C po dobu 1 min, poté 1 $^{\circ}$ C/min až do 160 $^{\circ}$ C, 5 min): $t_R = 71.09$ min, $t_S = 71.78$ min. Výtěžky byly stanoveny pomocí ¹H NMR. **3a**: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.05 (s, 1H), 2.38-2.50 (m, 2H), 4.37-4.42 (m, 1H), 5.19-5.26 (m, 2H), 5.84-5.92 (m, 1H), 6.27 (dd, $J = 16$ Hz, 6.3 Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.25-7.42 (m, 5H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵³

katalyzátor	rozpouštědlo	17a	výtěžek (%)	ee (%)
RR-8	THF	(<i>R</i>)-(+)	92	97
	CH ₂ Cl ₂	(<i>R</i>)-(+)	40	88
	Toluen	(<i>R</i>)-(+)	43	88
	methoxycyclopentan	(<i>R</i>)-(+)	84	96
	2-Me-THF	(<i>R</i>)-(+)	52	96
SR-8	THF	(<i>S</i>)-(-)	95	93

5.5.2 Asymetrická allylace α,β -nenasycených aromatických aldehydů

Obecný předpis. Do roztoku BTHC-*N,N'*-dioxidu **RR-8** nebo **SR-8** (0.004 mmol, 2 mg) v THF (1 mL), byl přidán aldehyd **16** (0.4 mmol), diisopropylethylamin (0.6 mmol, 104 μ L, 77 mg) a reakce byla ochlazena na -78 $^{\circ}$ C. Poté byl přidán allyltrichlorsilan (0.6 mmol, 85 μ L, 51mg) a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při stejné teplotě. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃, vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 \times 5 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄. Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a residuum bylo filtrováno přes vrstvu silikagelu. Enantioselektivní přebytek byl určen pomocí GC (HP-Chiral β column, 30 m \times 0.25 mm, zahřívání: 80 $^{\circ}$ C po dobu 1 min, poté 1 $^{\circ}$ C/min to 160 $^{\circ}$ C, 5 min). Výtěžky byly stanoveny pomocí ¹H NMR vůči mesitylenu. Nové látky byly izolovány pomocí chromatografie na silikagelu.

Allylace α,β -nenasycených aromatických aldehydů 16 katalyzovaná RR-8.

(R)-(+)-(E)-2-Methyl-1-fenylhexa-1,5-dien-3-ol (17b). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.85 (s, 1H), 1.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.23 (t, $J = 12$ Hz, 2H), 3.83-3.89 (m, 1H), 5.00-5.05 (m, 2H), 5.65-5.82 (m, 1H), 6.42-6.45 (s, 1H), 7.16-38 (m, 5H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵⁷

Ee 89%, 90% výtěžek ($t_R = 73.25$ min, $t_S = 73.92$ min).

(R)-(+)-(Z)-2-Chlor-1-fenylhexa-1,5-dien-3-ol (17c). $[\alpha]_D +17.4^\circ$ (c 0.23, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.32-2.34 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 2H), 4.31-4.38 (m, 1H), 5.13-5.23 (m, 2H), 5.74-5.89 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7.23-7.38 (m, 3H), 7.60-7.63 (m, 2H); ^{13}C NMR (CHCl_3 , 300 MHz) δ 39.7 (1C), 75.5 (1C), 118.9 (1C), 125.0 (1C), 128.1 (1C), 128.3 (2C), 129.3 (2C), 133.3 (1C), 134.2 (1C), 135.0 (1C); IČ (THF) v 694, 755, 918, 1043, 1445, 1492, 1641, 2922, 3025, 3074, 3380; MS m/z (% relativní intenzita) 191 (M^+ , 5), 168 (13), 155 (100), 153 (43), 149 (25), 141 (22), 128 (53), 115 (20), 91 (11); HR-MS vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClO}$ 191.0622, změřeno 191.0617; $R_f(5/1 \text{ hexan/EtOAc}) = 0.5$.

Ee 92%, 35% výtěžek, ($t_R = 86.9$ min, $t_S = 87.54$ min).

(R)-(+)-(E)-1-(4-Fluorfenyl)hexa-1,5-dien-3-ol (17d). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.05 (s, 1H), 2.35-2.47 (m, 2H), 4.30-4.40 (m, 1H), 5.14-5.20 (m, 2H), 5.78-5.90 (m, 1H), 6.15 (dd, $J = 16.0$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.96-7.13 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵³

Ee 96%, 74% výtěžek, ($t_R = 137.05$ min, $t_S = 138.17$ min).

(R)-(+)-(E)-1-(4-Bromfenyl)hexa-1,5-dien-3-ol (17e). $[\alpha]_D +22.7^\circ$ (c 0.26, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.90 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 2.32-2.48 (m, 2H), 4.34-4.37 (m, 1H), 5.16-5.22 (m, 2H), 5.78-5.92 (m, 1H), 6.23 (dd, $J = 16, 6.3$ Hz, 1H), 6.52-6-58 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 42.1, 71.6, 118.9, 121.6, 128.2 (2C), 129.3, 131.9 (2C), 132.5, 134.0, 135.8; IČ (THF) v 804, 853, 917, 968, 1009, 1071, 1297, 1399, 1486, 1639, 2902, 2977, 3075, 3345, 3565; MS m/z (% relativní intenzita) 251 (^{79}Br , M^+ , 100), 253 (^{81}Br , M^+ , 95), 210 (^{79}Br , 25), 212 (^{81}Br , 22); HR-ESI vypočteno pro $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrO}$ 251.0066, změřeno 251.0067; $R_f = (5/1 \text{ Hexan/EtOAc}) = 0.5$.

Ee 99%, 80% výtěžek, ($t_R = 117.55$ min, $t_S = 118.86$ min).

(R)-(+)-(E)-1-(4-Nitrofenyl)hexa-1,5-dien-3-ol (17f). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.33-2.56 (m, 3H), 4.39-4.45 (m, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 5.80-5.93 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 16.0$, 5.6 Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 9$ Hz, 2H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵³

Ee 86%, 60% výtěžek, ($t_R = 87.12$ min, $t_S = 87.61$ min).

(R)-(+)-(E)-1-(4-Methoxyfenyl)hexa-1,5-dien-3-ol (17g). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.84 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 2.36-2.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.32-4.42 (m, 1H), 5.19-5.24 (m, 2H), 5.82-5.96 (m, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.0$ Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.26-7.39 (m, 2H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵³

Ee 714%, 80% výtěžek, ($t_R = 108.58$ min, $t_S = 109.29$ min).

Allylace α,β -nenasycených aromatických aldehydů 16 katalyzovaná *SR-8*.

(*S*)-(-)-(*E*)-2-Methyl-1-fenylhexa-1,5-dien-3-ol (**17b**), ee 97%, 99% výtěžek, ($t_R = 73.50$ min, $t_S = 73.90$ min).

(*S*)-(-)-(*Z*)-2-Chlor-1-fenylhexa-1,5-dien-3-ol (**17c**), ee 93%, 35% výtěžek, ($t_R = 87.09$ min, $t_S = 87.52$ min).

(*S*)-(-)-(*E*)-1-(4-Fluorfenyl)hexa-1,5-dien-3-ol (**17d**), ee 91%, 75% výtěžek, ($t_R = 137.38$ min, $t_S = 138.04$ min).

(*S*)-(-)-(*E*)-1-(4-Bromfenyl)hexa-1,5-dien-3-ol (**17e**), ee 95%, 85% výtěžek, ($t_R = 117.56$ min, $t_S = 118.89$ min).

(*S*)-(-)-(*E*)-1-(4-Nitrofenyl)hexa-1,5-dien-3-ol (**17f**), ee 37% 60% výtěžek, ($t_R = 87.16$ min, $t_S = 87.64$ min).

(*S*)-(-)-(*E*)-1-(4-Methoxyfenyl)hexa-1,5-dien-3-ol (**17g**), ee 63%, 80% výtěžek, ($t_R = 108.60$ min, $t_S = 109.19$ min).

5.5.3 Asymetrická allylace α,β -nenasycených alifatických aldehydů 18

Obecný předpis. Do roztoku BTHC-*N,N'*-dioxidu *RR-8* nebo *SR-8* (0.004 mmol, 2 mg) v THF (1 mL), byl přidán aldehyd **18** (0.08 mmol), diisopropylethylamin (0.1 mmol, 18 μ L, 13 mg) a reakce byla ochlazená na -78 °C. Poté byl přidán allyltrichlorsilan (0.1 mmol, 15 μ L, 18 mg) a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při stejné teplotě. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃, vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 \times 5 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄. Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a residuum bylo filtrováno přes vrstvu silikagelu. Enantioselektivní přebytek byl určen pomocí GC (HP-Chiral β column, 30 m \times 0.25 mm, zahřívání: 80° C po dobu 1 min, poté 1° C/min to 160 °C, 5 min). Výtěžky byly stanoveny pomocí ¹H NMR. Nové látky byly izolovány pomocí chromatografie na silikagelu.

Allylace α,β -nenasycených alifatických aldehydů 18 katalyzovaná *RR-8*.

(*S*)-(+)-(*E*)-Hepta-1,5-dien-4-ol (**19a**). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.67 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.71 (s, 1H), 2.2 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.1 (m, 2H), 5.49 (dd, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 5.6-5.9 (m, 1H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵⁸

Ee: 86%, 40% výtěžek, ($t_S = 14.38$ min, $t_R = 15.29$ min).

(S)-(+)-(E)-Okta-1,5-dien-4-ol (19b). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.88-2.50 (m, 5H), 4.11 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.85-5.10 (m, 2H), 5.37-5.81 (m, 3H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵⁹

Ee: 98%, 85% výtěžek, ($t_S = 21.23$ min, $t_R = 21.70$ min).

(S)-(+)-(E)-Deka-1,5-dien-4-ol (19c). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.91-1.0 (m, 3H), 1.31-1.41 (m, 4H), 1.90-2.52 (m, 5H), 4.12 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.92-5.02 (m, 2H), 5.37-5.81 (m, 3H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶⁰

Ee: 98%, 90% výtěžek, ($t_S = 27.38$ min, $t_R = 27.83$ min).

(S)-(+)-6-Methylhepta-1,5-dien-4-ol (19d). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.65 (s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.28 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.41 (dt, $J = 9.0$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 5.00-5.22 (m, 3H), 5.66-5.91 (m, 1H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶¹

Ee: 92%, 30% výtěžek, ($t_S = 12.27$ min, $t_R = 13.40$ min).

(S)-(+)-2-Methylhexa-1,5-dien-4-ol (19e). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.85-1.96 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 2.42-2.68 (m, 2H), 4.23 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 4.81-5.00 (m, 4H), 5.60-5.73 (m, 1H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶²

Ee: 39%, 20% výtěžek, ($t_S = 13.07$ min, $t_R = 13.39$ min).

(S)-(+)-(E)-5-Methylhepta-1,5-dien-4-ol (19f). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.62 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 1.63 (s, 3 H), 2.18 (s, 1 H), 2.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 5.07-5.11 (m, 2H), 5.4-6.0 (m, 2H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶³

Ee: 20%, 35% výtěžek, ($t_S = 24.77$ min, $t_R = 25.71$ min).

(S)-(+)-(E)-5-Methylokta-1,5-dien-4-ol (19g). $[\alpha]_D +9.6^\circ$ (c 0.09, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.97 (t, $J = 15$ Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.59 (s, 1H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 2H), 4.04 (t, $J = 13$ Hz, 1H), 5.07-5.16 (m, 2H), 5.39-5.43 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 11.7, 14.3, 21.0, 40.2, 76.7, 117.8, 128.7, 135.2, 135.9; IČ (THF) ν 801, 912, 1024, 1098, 1263, 1726, 2852, 2924, 2961, 3076, 3336. MS m/z (% relativní intenzita) 141 (M^+ , 22), 125 (26), 97 (60), 85 (69), 71 (77), 57 (100); HR-MS vypočteno pro $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ 140.2227, změřeno 140.2235. R_f (5/1 hexan/EtOAc) = 0.5.

Ee: 20%, 70% výtěžek, ($t_S = 33.68$ min, $t_R = 35.09$ min).

Allylace α,β -nenasycených alifatických aldehydů 18 katalyzovaná SR-8.

(R)-(-)-(E)-Hepta-1,5-dien-4-ol (19a), ee: 86%, 90% výtěžek, ($t_S = 14.35$ min, $t_R = 15.24$ min).

(R)-(-)-(E)-Okta-1,5-dien-4-ol (19b), ee: 96%, 90% výtěžek, ($t_S = 21.48$ min, $t_R = 21.74$ min).

(R)-(-)-(E)-Deka-1,5-dien-4-ol (19c), ee: 96%, 95% výtěžek, ($t_S = 27.48$ min, $t_R = 27.75$ min).

(R)-(-)-6-Methylhepta-1,5-dien-4-ol (19d), ee: 86%, 35% výtěžek, ($t_S = 12.50$ min, $t_R = 13.38$ min).

(R)-(-)-2-Methylhexa-1,5-dien-4-ol (19e), ee: 94%, 25% výtěžek, ($t_S = 13.11$ min, $t_R = 13.27$ min).

(R)-(-)-(E)-5-Methylhepta-1,5-dien-4-ol (19f), ee: 96%, 80% výtěžek, ($t_S = 24.72$ min, $t_R = 25.08$ min).

(R)-(-)-(E)-5-Methylokta-1,5-dien-4-ol (19g), ee: 96%, 90% výtěžek, ($t_S = 33.79$ min, $t_R = 34.72$ min).

5.5.4 Syntéza (S)-(-)-goniothalaminu

(S)-(-)-1-Fenylhexa-1,5-dien-3-ol (17a-S). Do roztoku BTHC-*N,N'*-dioxidu **SR-8** ((0.04 mmol, 17 mg) v THF, (10 mL), byl přidán aldehyd kyseliny skořicové **16a** (3.78 mmol, 477 μ L, 500 mg), diisopropylethylamin (4.5 mmol, 784 μ L, 582 mg) a reakce byla ochlazena na -78 °C. Poté byl přidán allyltrichlorsilan (4.5 mmol, 639 μ L, 792 mg) a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při stejné teplotě. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (40 mL), vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 \times 50 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄. Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a kolonovou chromatografií residua na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 640 mg (97%, 97% ee) bezbarvé viskózní kapaliny.

(S)-(-)-(E)-1-Fenylhexa-1,5-dien-3-yl akrylat (20). Do roztoku (S)-(-)-1-fenylhexa-1,5-dien-3-olu **17a-S** (1.7 mmol, 300 mg) v CH₂Cl₂ (1.7 mL) byl přidán akryloyl chlorid (3 mmol, 271 mg) a Et₃N (6 mmol, 607 mg) při teplotě 0° C a za atmosféry argonu a reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při laboratorní teplotě. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (4 mL), vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 \times 4 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄. Rozpouštědla a těkavé látky

byly odpařeny za sníženého tlaku a kolonovou chromatografií na silikagelu (3/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 337 mg (86%, 95% ee) bezbarvé viskózní kapaliny: $[\alpha]_D -77.2^\circ$ (c 0.3, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.54 (t, $J = 13$ Hz, 2H), 5.10-5.12 (m, 2H), 5.52-5.59 (m, 1H), 5.77-5.86 (m, 2H), 6.11-6.23 (m, 2H), 6.44 (dd, $J = 17$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 16$, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵³

(S)-(-)-Goniothalamín (21). Do roztoku Grubbsova katalyzátoru 1. generace (0.022 mmol, 18 mg) v toluenu nebo v CH₂Cl₂ (22 mL) byl přidán (S)-(-)-1-fenylhexa-1.5-dien-3-yl akrylát **20** (0.22 mmol, 50 mg) při laboratorní teplotě za atmosféry argonu a reakce byla míchána po dobu 15 hodin pod refluxem. Poté byla rozpouštědla a těkavé látky odpařeny za sníženého tlaku a kolonovou chromatografií na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) byl získán produkt jako bílá pevná látka. Reakce v toluenu: 13 mg (30%, 97% ee, $[\alpha]_D -118.8^\circ$ (c 0.4 CHCl₃)). Reakce v CH₂Cl₂: 31 mg (70%, 95% ee, $[\alpha]_D -112.7^\circ$ (c 0.3, CHCl₃)). Enantioselektivní přebytek byl měřen pomocí HPLC- Chiralpak IC column (0.46 x 25 cm; heptan/2-propanol 80:20; průtok: 1 mL/min). B.t. 81 °C, ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.52-2.56 (m, 2H), 5.10 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 16$ Hz, 6 Hz 1H), 6.72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.92 (dt, $J = 9.5$ Hz, 4 Hz, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁵³

5.6 Allylace *ortho*-substituovaných benzaldehydů

Do roztoku BTHC-*N,N'*-dioxidu **RR-8** nebo **SR-8** (0.0023 mmol, 1 mg) v THF, toluenu, nebo dichlormethanu (1 mL), byl přidán aldehyd (0.23 mmol), diisopropylethylamin (0.26 mmol, 47 μ L, 35 mg) a reakce byla ochlazena na -78 °C, popř. -40 °C. Poté byl přidán allyltrichlorsilan (0.26 mmol, 40 μ L, 49 mg) a reakční směs byla míchána po dobu 4-20 hodin při stejné teplotě. Reakce byla ukončena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (4 mL), vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 \times 4 mL) a spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄. Rozpouštědla a těkavé látky byly odpařeny za sníženého tlaku a produkt byl získán kolonovou chromatografií na vrstvě silikagelu (hexane/EtOAc 5/1). Enantioselektivní přebytek byl určen pomocí ¹⁹F NMR Moscherových esterů, na které byly tyto alkoholy převedeny, nebo pomocí GC.

Obecný předpis pro přípravu Mosherových esterů. Do roztoku chlorhydrinu (0.04 mmol) a DMAPu (0.2 mmol, 24 mg) v CH₂Cl₂ (2 mL) byl přidán (*R*)-(-)- α -methoxy- α -trifluormethylfenylacetyl chlorid (0.04 mmol, 10.10 mg) za laboratorní teploty a reakce byla míchána přes noc. Poté byla ukončena nasyceným vodným roztokem NH₄Cl (5 mL), následně byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ (4 mL) a organické fáze byly extrahovány diethyletherem (3 \times 5 mL), sušeny pomocí MgSO₄ a odstraněny za sníženého tlaku. Residuum bylo použito ke stanovení enantiomerního přebytku bez další separace.

5.6.1 Allylace 2-jod-5-methoxybenzaldehydu v různých rozpouštědlech katalyzovaná *RR-8* a *SR-8*

kat.	rozp.	výtěžek (%)	$[\alpha]_D$ v CHCl ₃	ee (%)	¹⁹ F NMR (300 MHz) δ
<i>RR-8</i>	THF	5	+3.3 (c 0.24)	56	-71.14(78%), -71, 27(22%)
	CH ₂ Cl ₂	70	+2.1 (c 0.43)	41	-71.14(29%), -71, 27(71%)
	toluen	nereagovalo	-	-	
<i>SR-8</i>	THF	53	- 32.0 (c 0.98)	80	-71.15(10%), -71, 27(90%)
	CH ₂ Cl ₂	40	+ 21.0 (c 0.28)	3	-71.15(48%), -71, 27(52%)
	toluen	nereagovalo	-	-	

1-(2-Jod-5-methoxyfenyl)but-3-en-1-ol (22a). ¹H NMR (300 MHz) δ 2.25-2.33 (m, 2H), 2.54-2.65 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.85-4.89 (m, 1H), 5.16-5.24 (m, 2H), 5.83-5.95 (m, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ¹³C NMR (300 MHz) δ 42.3, 55.4, 76.2, 85.5, 112.7, 115.6, 118.7, 134.3, 139.7, 146.7, 160.3; IR (THF) ν 801, 1007, 1268, 1291, 1468, 1590, 2931, 3078. MS m/z (% relativní intenzita) 123.1 (100), 283.1 (23), 301.1 (70), 341.3 (54), 368.2 (25), 418.3 (58); HR-ESI vypočteno pro C₁₁H₁₃O₂INa 326.98524, změřeno 326.98511. B.t.: 28-29 °C.

5.6.2 Allylace *ortho*-substituovaných benzaldehydů (21) katalyzovaná *RR-8*

(+)-1-(2-Jodfenyl)but-3-en-1-ol (22b). ¹H NMR (300 MHz) δ 2.19-2.20 (m, 1H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 5.18-5.30 (m, 2H), 5.87-5.99 (m, 1H), 6.95-7.00 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.00-7.83 (m, 1H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶⁴

Ee 16%, 52% výtěžek, Moscherův ester: ¹⁹F NMR (300 MHz) δ -71.24 (42%), -71.33 (58%).

(+)-1-(2-Fluorfenyl)but-3-en-1-ol (22c). ^1H NMR (300 MHz) δ 2.05-2.06 (m, 1H), 2.45-2.64 (m, 2H), 5.04-5.10 (m, 1H), 5.14-5.20 (m, 2H), 5.76-5.89 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶⁵

Ee 82%, 48% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.38 (9%), -71.52 (91%).

(+)-1-[2-(Trifluormethyl)fenyl]but-3-en-1-ol (22e). ^1H NMR (300 MHz) δ 2.22 (s, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 5.16-5.22 (m, 3H), 5.83-5.95 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.78-7.80 (m, 1H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶⁶

Ee 4%, 5% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.25 (52%), -71.34 (48%).

(+)-1-(2-Ethynyl-5-methoxyfenyl)but-3-en-1-ol (22f). $[\alpha]_{\text{D}} +39^\circ$ (c 0.2, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz) δ 2.21-2.22 (m, 1H), 2.40-2.45 (m, 1H), 2.63-2.65 (m, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 5.15-5.22 (m, 3H), 5.80-5.96 (m, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H); 7.08-7.09 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (400 MHz) δ 29.7, 42.7, 55.3, 71.0, 80.9, 110.7, 113.0, 118.4, 134.3, 134.6, 148.3, 160.3; IČ (THF) ν 819, 1030, 1233, 1276, 1489, 1605, 1733, 2099, 2854, 2926, 3073.

Ee 18%, 70% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.22 (59%), -71.32 (41%).

(+)-1-2-[(3,3-Dimethylbut-1-ynyl)-5-methoxyfenyl]but-3-en-1-ol (22g). $[\alpha]_{\text{D}} +15.8^\circ$ (c 0.4, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz) δ 1.24 (s, 9H), 2.27-2.38 (m, 2H), 2.51-2.62 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.00-5.14 (m, 3H), 5.74-5.87 (m, 1H), 5.81 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz; 1H), 6.95-6.96 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H); ^{13}C NMR (300 MHz) δ 28.2, 31.1(3C), 40.9, 42.5, 55.3, 71.4, 102.4, 110.6, 112.7, 113.2, 118.0, 133.3, 135.0, 147.4, 159.3; IČ (THF) ν 820, 912, 1037, 1158, 1230, 1288, 1492, 1606, 2835, 2866, 2904, 2968, 3072, 3415; MS m/z (% relativní intenzita) 281,1 (M^+ , 100); HR-MS vypočteno pro $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$ 281.15120, změřeno 281, 15108.

Ee 8%, 33% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.21 (46%), -71.23 (54%).

(+) 1-[5-Methoxy-2-(fenylethynyl)fenyl]but-3-en-1-ol (22h). $[\alpha]_{\text{D}} +74.2^\circ$ (c 0.45, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz) δ 2.25-2.27 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.72-2.75 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 5.16-5.28 (m, 3H), 5.82-6.00 (m, 1H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.43-7.52 (m, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz) δ 42.8, 55.4, 71.4, 87.1, 93.2, 110.7,

112.5, 113.1, 118.4, 123.5, 128.1, 128.4 (2C), 131.3, (2C), 133.6, 134.7, 147.7, 160.1; IČ (THF) v 686, 753, 820, 921, 1057, 1171, 1234, 1296, 1463, 1503, 1608, 1895, 2210, 2837, 2924, 3048, 3276; MS m/z (% relativní intenzita) 301.1 (M^+ , 100); HR-MS vypočteno pro $C_{19}H_{18}O_2Na$ 301.11990, změřeno 301.11989. B.t.: 57-59 °C.

Ee 42%, 50% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.23 (71%), -71.28 (29%).

(+)-1-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl)-5-methoxyfenyl)but-3-en-1-ol (22i). $[\alpha]_D^{25} +19.1^\circ$ (c 0.3, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz) δ 0.18 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.15-5.30 (m, 3H), 5.80-5.92 (m, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 7.05-7.06, (m, 1H), 7.37-7.40 (m, 1H); ^{13}C NMR (300 MHz) δ 16.7, 26.1 (4C), 42.7, 55.3, 71.2, 76.7, 96.3, 103.4, 110.6, 112.5, 112.9, 118.4, 134.1, 134.6, 148.2, 160.1; IČ (THF) v 775, 832, 1035, 1250, 1488, 1606, 2149, 2894, 2927, 2951, 3077, 3406; MS m/z (% relativní intenzita) 123.1 (100), 257.0 (26), 339.2 (M^+ , 60); HR-ESI vypočteno pro $C_{19}H_{28}O_2NaSi$ 339.17508, změřeno 339.17502.

Ee 18%, 30% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.17 (59%), -71.23 (41%).

(+)-1-(5-Methoxy-2-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl)but-3-en-1-ol (22j). 1H NMR (300 MHz) δ 0,24 (s, 9H), 2.28-2.45 (m, 2H), 2.65-2.78 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 5.12-5.22 (m, 3H), 5.83-5.95 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶⁷

Ee 22%, 60% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.19 (61%), -71.24 (39%).

(+)-1-(2-(2-(Trimethylsilyl)ethynyl)fenyl)but-3-en-1-ol (22k). 1H NMR (300 MHz) δ 0.26 (s, 9H), 1.78-1.97 (m, 2H), 2.11-2.34 (m, 2H), 5.00 (dd, $J = 10.4$, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 17.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 5.12-5.18 (m, 1H), 5.81-5.94 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz,1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).⁶⁷

Ee 8%, 57% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.22 (54%), -71.37 (46%).

(+)-1-(2-Vinylfenyl)but-3-en-1-ol (22l). 1H NMR (300 MHz) δ 2.01-2.02 (m, 1H), 2.41-2.57 (m, 2H), 5.06-5.08 (m, 1H), 5.15-5.22 (m, 2H), 5.33 (dd, $J = 11.1$, 1.5 Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 17.4$, 1.5 Hz, 1H), 5.79-5.90 (m, 1H), 7.00-7.09 (m, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶⁸

Ee 72%, 40% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.22 (14%), -71.47 (86%).

(+)-1-(3-Methoxyfenyl)but-3-en-1-ol (22n). ^1H NMR (300 MHz) δ 2.04-2.08 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.69-4.73 (m, 1H), 5.13-5.20 (m, 2H), 5.77-5.86 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 1H), 6.92-6.94 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 1H). Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁶⁹

Ee 85%, 60% výtěžek, ($t_{(+)} = 69.64$ min, $t_{(-)} = 70.14$).

5.6.3 Allylace *ortho*-substituovaných benzaldehydů 21 katalyzovaná SR-8

(-)-1-(2-Jodfenyl)but-3-en-1-ol (22b), 30% ee, 51% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.23 (70%), -71.32 (40%).

(-)-1-(2-Fluorfenyl)but-3-en-1-ol (22c), 65% ee, 34% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.37 (83%), -71.51 (17%).

(-)-1-(2-(Trifluormethyl)fenyl)but-3-en-1-ol (22e), 22% ee, 20% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.25 (61%), -71.34 (39%).

(-)-1-(2-Ethynyl-5-methoxyfenyl)but-3-en-1-ol (22f), $[\alpha]_{\text{D}} -58^\circ$ (c 0.3, CHCl_3); 27% ee, 10% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.22 (37%), -71.32 (63%).

(-)-1-(2-(3,3-Dimethylbut-1-ynyl)-5-methoxyfenyl)but-3-en-1-ol (22g), $[\alpha]_{\text{D}} -6.0^\circ$ (c 0.18, CHCl_3); 20% ee, 34% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.21 (40%), -71.23 (60%).

(-)-1-(5-Methoxy-2-(fenylethynyl)fenyl)but-3-en-1-ol (22h), $[\alpha]_{\text{D}} -12.6^\circ$ (c 0.33, CHCl_3); 50% ee, 65% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.25 (25%), -71.31 (75%).

(-)-1-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)ethynyl)-5-methoxyfenyl)but-3-en-1-ol (22i), $[\alpha]_{\text{D}} -8.2^\circ$ (c 0.84, CHCl_3); 38% ee, 60% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.17 (31%), -71.23 (69%).

(-)-1-(5-Methoxy-2-((trimethylsilyl)ethynyl)fenyl)but-3-en-1-ol (22j), 60% ee, 73% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.20 (20%), -71.24 (80%).

(-)-1-(2-(2-(Trimethylsilyl)ethynyl)fenyl)but-3-en-1-ol (22k), 16% ee, 45% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.22 (42%), -71.36 (58%).

(-)-1-(2-Vinylfenyl)but-3-en-1-ol (22l), 76% ee, 40% výtěžek, Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.22 (88%), -71.47 (12%).

(-)-1-(3-Methoxyfenyl)but-3-en-1-ol (22n), 88% ee, 60% výtěžek, ($t_{(+)} = 69.25$ min, $t_{(-)} = 69.66$).

5.7 Asymetrické otevírání epoxidů

Obecný předpis. Do vyevakované baňky s *meso*-epoxidem **24** nebo **26** (0.17 mmol) byl přidán roztok BTHC-*N,N'*-dioxidu **RR-8** nebo **SR-8** (0.009 mmol, 4 mg) v dichlormethanu, acetonitrilu, THF, toluenu nebo chlorbenzenu (2 mL) a diisopropylethylamin (0.19 mmol, 33 μ L, 25 mg). Poté byla reakční směs vychlazená na teplotu -78 nebo -40 °C (v závislosti na použitém rozpouštědle) a byl do ní přidán chlorid křemičitý (0.19 mmol, 21 μ L, 31 mg). Reakce probíhala 1-24 hodin a konverze byla monitorována pomocí TLC. Reakce byla ukončena přidáním 1M roztoku KH₂PO₄ a KF (1:1) (4 mL), poté byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ (4 mL), vodná fáze byla extrahována diethyletherem (3 \times 5 mL), spojené organické frakce byly sušeny pomocí MgSO₄ a poté byla rozpouštědla odstraněna za sníženého tlaku. Kolonovou chromatografií na silikagelu (8/1 hexane/EtOAc) byl získán daný chlorhydrin. Enantiomerní přebytek byl určen pomocí ¹⁹F NMR nebo ¹H NMR spekter měření Mosherových esterů, na které byly chlorhydriny převedeny.

2-Chlor-1,2-difenylethanol (25). ¹H NMR (300 MHz) δ 2.91 (s, 1H), 4.76-4.85 (m, 2H), 6.90-7.07 (m, 10H); ¹³C NMR (300 MHz) δ 70.5, 78.7, 127.0, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 137.7, 138.8. Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁴³

rozp.	RR-8			SR-8		
	t(h)	výtěžek (%)	ee (%)	t (h)	výtěžek (%)	ee (%)
DCM	12	85	44	2	74	26
THF	24	54	34	12	60	30
MeCN	12	99	22	1	74	64
toluen	24	71	16	-	-	-
Ph-Cl	24	71	38	-	-	-

2-Chlorcyklopentanol (27a). ¹H NMR (300 MHz) δ 1.50-1.65 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 3H), 2.10-2.35 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 3.95-4.25 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H); ¹³C NMR (300 MHz) δ 20.5, 31.2, 33.2, 65.6, 80.2; Moscherův ester: ¹⁹F NMR (300 MHz) δ -71.62, -71.69. Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁴⁹

2-Chlorcyklohexanol (27b). ¹H NMR (300 MHz) δ 1.40-1.23 (m, 3H), 1.58-1.80 (m, 3H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.73 (ddd,

$J = 11.8, 9.3, 4.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 23.8, 25.4, 33.1, 35.0, 67.1, 75.0; Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.38, -71.76. Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁴⁹

2-Chlorcykloheptanol (27c). ^1H NMR (300 MHz) δ 1.44-1.63 (m, 5H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.94-2.0 (m, 1H), 2.12-2.19 (m, 1H), 2.48 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.88 (ddd, $J = 9.7, 8.7, 3.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (300 MHz) δ 21.72, 23.46, 26.44, 31.98, 34.15, 71.13, 78.42; Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.38, -71.76. Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁴⁹

2-Chlorcyklooktanol (27d). ^1H NMR (300 MHz) δ 1.39-1.84 (m, 9H), 1.83-2.03 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 1H), 2.53 (s, 1H), 3.82-3.87 (m, 1H), 4.09 (ddd, $J = 9.3, 7.4, 2.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (300 MHz) δ 24.05, 24.83, 25.68, 25.73, 31.90, 32.31, 71.34, 76.24; Moscherův ester: ^{19}F NMR (300 MHz) δ -71.34, -71.88. Spektrální údaje jsou ve shodě s publikovanými daty.⁴⁹

n	rozp.	RR-8			SR-8		
		t (h)	výtěžek (%)	ee (%)	t (h)	výtěžek (%)	ee (%)
1	DCM	5	33	0	-	Stopy	-
	MeCN	3	74	26	5	23	43
2	DCM	-	stopy	-	-	Stopy	-
	MeCN	-	stopy	-	5	30	53
3	DCM	5	46	26	5	38	23
	MeCN	3	30	3	12	40	21
4	DCM	24	41	45	12	24	26
	MeCN	24	35	27	12	52	55

6. Závěr

1. Byla vyvinuta metoda pro přípravu 8 nových nesymetricky substituovaných BTHC, založená na [2+2+2]-cyklotrimerizaci hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s dvěma různými nitrily. BTHC připravený reakcí hexadeka-1,7,9,15-tetraynu s benzonitrilem a (*R*)-tetrahydrofurankarbonitrilem byl oxidací převeden na chirální BTHC-*N,N'*-dioxid, který byl klasickou kolonovou chromatografií rozdělen na dva diastereoizomery a použit jako katalyzátor enantioselektivních reakcí.
2. Asymetrickou allylací různě substituovaných aromatických a alifatických aldehydů, katalyzovanou BTHC-*N,N'*-dioxidem (1-5 mol%), byly získány homoallylalkoholy s enantioselektou až 96% ee. Krotylací benzaldehydu bylo prokázáno, že reakce probíhá přes cyklický tranzitní stav. Chirální homoallylalkohol, připravený allylací benzaldehydu, byl využit k syntéze intermediátu pro přípravu přírodní látky Diospongin.
3. Asymetrickou allylací různě substituovaných aromatických a alifatických α,β -nenasycených aldehydů, katalyzovanou BTHC-*N,N'*-dioxidem (1-5 mol%) byly získány homoallylalkoholy s enantioselektivitou až 99% ee (z toho jsou 3 látky nově popsány). Chirální homoallylalkohol připravený allylací aldehydu kyseliny skořicové byl využit k syntéze přírodní látky Goniotalamin.
4. Asymetrickou allylací *ortho*-substituovaných aromatických aldehydů, katalyzovanou BTHC-*N,N'*-dioxidem (1 mol%), byly získány homoallylalkoholy s enantioselektivitou až 80% ee (z toho je 5 látek nově popsáno).
5. Asymetrickým otevíráním aromatických a cyklických *meso*-epoxidů, katalyzovanou BTHC-*N,N'*-dioxidem (5 mol%), byly získány chirální chlorhydriny s enantioselektivitou až 64% ee.

7. Seznam literatury

1. Ramsay, W. *Philos. Mag.* **1876**, 5, 269; **1877**, 4, 24.
2. Wakatsuki, Y.; Zamazali, H. *J. Chem. Com. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 280.
3. Vollhardt, K. P. C.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4996.
4. Bönnemann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24, 248.
5. Takahashi, T.; Tsai, F.; Li, Y.; Wang, H.; Kondo, Y.; Yamanaka, M.; Nakajima K.; Kitora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5059.
6. Varela, J. A.; Castedo L.; Saa', C. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2141.
7. Yamamoto, Y.; Okude, S.; Itoh, K. *Chem. Commun.* **2001**, 1102.
8. Varela J. A.; Saá, C. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3787.
9. Gutnov, A.; Heller, B.; Fischer, C.; Drexler, H. J.; Spannenberg, A.; Sundermann, B.; Sundermann, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3795.
10. Hrdina, R.; Kadlčíková, A.; Valterová I.; Hodačová, J.; Kitora, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3185.
11. Bönnemann, H.; Brinkmann, R. *Synthesis* **1975**, 600.
12. Varela J. A.; Castedo L.; Saá, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12147.
13. Grossheny, V.; Romeo, F. M.; Ziesel, R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1491.
14. a) Geiger, R. E.; Lalonde, M.; Stoller, H.; Schleich, K. *Helvetica Chimica Acta* **1984**, 67, 1274. b) Parnell, C. A.; Vollhardt, P. C. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5791.
15. Moretto, A. F.; Zhang, H.-Ch.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3157.
16. Shirley, D. A. *Org. React.* **1954**, 8, 28.
17. Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1673.
18. Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 6419.
19. a) Shimada, T.; Kina, A.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6329. b) Shimada, T.; Kina, A.; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1169.
20. a) Malkov, A. V.; Bella, M.; Langer, V.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3047. b) Malkov, A. V.; Orsini, M.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1047. c) Malkov, A. V.; Bell, M.; Orsini M.; Pernazza, D.; Massa, A.; Hermann, P.; Methanu, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9659. d) Malkov, A V.; Bell, M.; Vassieu, M.; Bugatti, V.; Kočovský, P. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* **2003**, 196, 179. e) Malkov, A. V.; Bell, M.; Castelluzzo, F.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3219. f)

- Malkov, A. V.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674. g) Malkov, A. V.; Pernazza, D.; Bell, M.; Bella, M.; Massa, A.; Teplý, F.; Meghani, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4727.
21. a) Hrdina, R.; Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotora, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3185. b) Hrdina, R.; Stará I. G.; Dufková, L.; Mitchel, S.; Císařová, I.; Kotora, M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 968. c) Hrdina, R.; Dračínský, M.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449. d) Vlašaná, K.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kotora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 7040. e) Hrdina, R.; Boyd, T.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotora, M. *Synlett* **2008**, 3141.
 22. Malkov, A. V.; Kysilka, O.; Edgar, M.; Kadlčíková, A.; Kotora, M.; Kočovský, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*.
 23. a) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161. b) Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6620.
 24. a) Fujii, I.; Honda, A. *Chem. Exp.* **1992**, *7*, 329. b) Fujii, I.; Honda, A. *J. Heterocyclic Chem.* **1992**, *29*, 931.
 25. Wong, W.-L.; Lee, Ch.-S.; Leung, H.-K.; Kwong, H.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1967.
 26. Chai, Q.; Song, Ch.; Sun, Z.; Ma, Y.; Ma, Ch.; Dai, Y.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 8611.
 27. Chelucci, G.; Belmonte, N.; Benaglia, M.; Pignataro, L. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 4037.
 28. Simonini, V.; Benaglia, M.; Pignataro, L.; Guizzetti, S.; Celentano, G. *Synlett* **2008**, *7*, 1061.
 29. Kwiatkowski, P.; Mucha, P.; Mloston, G.; Jurczak, J.; *Synlett*, **2009**, *11*, 1757.
 30. Boyd, D.R.; Sharma, N. D.; Sbircea, L.; Murphy, D.; Malone, J. F.; James, S. L.; Allen, C. C. R.; Hamilton, J. T. G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1081.
 31. Malkov, A. V.; Ramiréz-Lopéz, P.; Biedermannová, L.; Rulíšek, L.; Dufková, L.; Kotora, M.; Zhu, F.; Kočovský, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341.
 32. Hrdina, R.; Opekar, F.; Roithová, J.; Kotora, M; *Chem. Commun.* **2009**, 2314.
 33. Ducháčková, L.; Kadlčíková, A.; Kotora, M.; Roithová, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12660.
 34. Keck, G. E.; Krishnamurthy, D. *Organic Syntheses*, **1998**, *75*, 12.
 35. a) Ojima, I.; *Catalytic Asymmetric Synthesis, 2nd ed; Wiley-VCH; Weinheim* **2004**. b) Rauniyar, V.; Zhai, H.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8481.

36. Huang, X.-R.; Chen, Ch. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2999.
37. Paudyal, M. P.; Rath, N. P.; Spilling, Ch. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2954.
38. Malinovskii, M. S.; Romantsevich, M. K. *Zh. Obsch. Khim.* **1957**, *27*, 1873.
39. Prakash, G. K. S.; Beier, P. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2228.
40. Lee, E. C.; Mc Cauley, K. M.; Fu, G. C. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 995.
41. Fleischer, H.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 393.
42. Andrews, G. C.; Crawford T. C.; Contillo, L. G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3803.
43. Carret, C. E.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4534.
44. Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Captain, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708.
45. Tao, B.; Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 353.
46. Nakajima, M.; Saito, M.; Uemura, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8827.
47. Chelucci, G.; Baldino, S.; Pinna, G. A.; Benaglia, M.; Buffa, L.; Guizzetti, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7574.
48. Kadlčíková, A.; Vlašáná, K.; Katora, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 415.
49. Malkov, A. V.; Gordon, M. R.; Stoncius, S.; Hussain, J.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5391.
50. Liu, Q.; Burton, D. J.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371.
51. Iseki, K.; Kuroki, Y.; Takahashi, M.; Kishimoto, S.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 534.
52. Sawant, K. B.; Jennings, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7911.
53. a) Bazán-Tejeda, B.; Bluet, G.; Broustal, G.; Campagne, J.-M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8358. b) Sundby, E.; Perk, L.; Anthonsen, T.; Aasen, A. J.; Hansen, T. V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 521. c) de Fátima, A.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622.
54. a) de Fátima, A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721. b) Schmidt, B.; Geißler, D. *Chem. Cat. Chem.* **2010**, *2*, 423.
55. Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacobuzzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Camalli, M. *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435.
56. Sheldrick, G. M. SHELXL97: Program pro určení krystalové struktury z refrakčních dat; University Göttingen: Germany, **1997**.
57. Denmark, S. E.; Wynn, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6199.
58. Roush, W. R.; Brown, R. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5093.

59. Spangler, Ch. W.; Jondahl, T. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2478.
60. Marshall, J.A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2904.
61. Antonsson, T.; Moberg, Ch. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4914.
62. Fries, D.; Philips, S. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 990.
63. Gibson, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1073.
64. Overman, L. E.; Ricca, D. J.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2042.
65. Kumar, D. J. S.; Madhavan, S.; Ramachandran, P. V.; Brown, H. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4629.
66. Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4163.
67. Rosillo, M.; Dominguez, G.; Casarrubios, L.; Amador, U.; Perez-Castells, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2084.
68. Barczak, N. T.; Jarvo, E. R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5507.
69. Xia, G.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2554.
70. a) Betík, R.; Katora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3279. b) Tadross, P. M.; Bugga, P.; Stolz, B. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5354.

8. Seznam zkratek

Binol	1,1'-binaftyl-2,2'-diol
b.t.	bod tání
cod	cyklooktadien
<i>c</i> -okt.	cyklooktyl
DCM	dichlormethan
DME	dimethoxyethan
DMF	dimethylformamamid
dppe	1,2-bis(difenylfosfin)ethan
DMAP	4-(dimethylamino)pyridin
ee	enantiomerní přebytek
EI-MS	hmotnostní spektrometrie-elektronová ionizace
GC	plynová chromatografie
HPLC	vysokotlaká kapalinová chromatografie
HMPA	hexamethylfosforamid
IČ	infračervená spektroskopie
Kat.	katalyzátor
LB	Lewisovská báze
LDA	lithium diisopropylamid
MCPBA	kyselina <i>meta</i> -chlorperoxobenzoová
MW	mikrovlny
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimid
NMR	nukleární magnetická resonance
rozp.	rozpouštědlo
THF	tetrahydrofuran
tol	tolyl
TPPP	tetrafenylporfyrin
TMS	trimethylsilyl
TBDMS	<i>terc</i> -butyldimethylsilyl
nr.	nereaguje

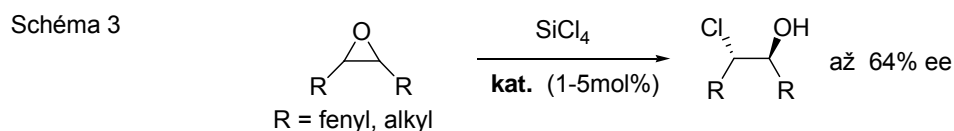
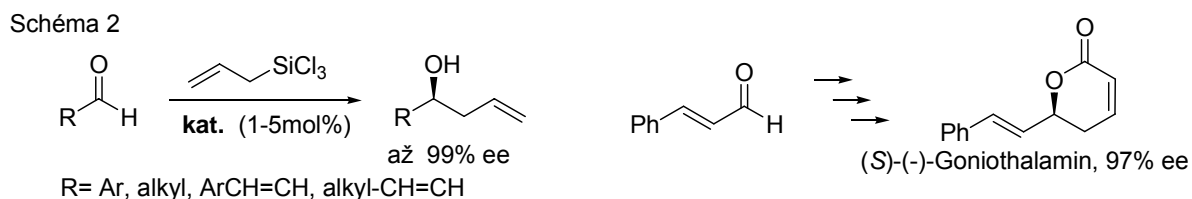
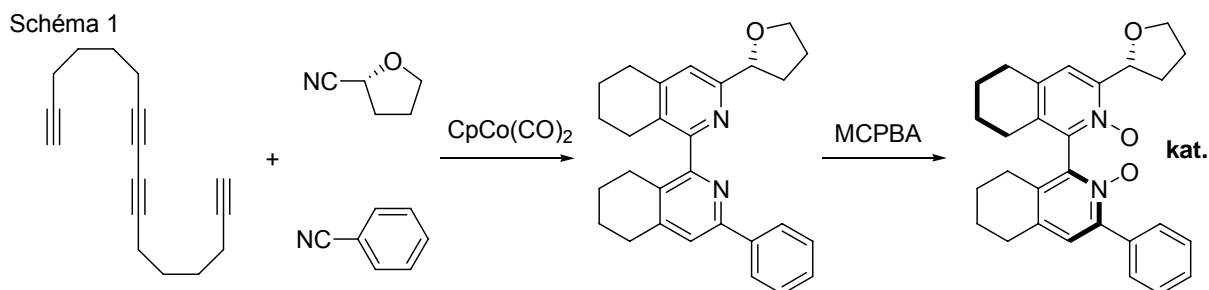
9. Přehled autorových publikací

- Hrdina, R.; Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotora, M. An Easy Route to Atropoisomeric Bipyridine-*N,N'*-Dioxides and Their Application in Allylation of Aldehydes. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 3185.
- Malkov, A. V.; Westwater, M.-M.; Kadlčíková, A.; Ramírez-López, P.; Gutnov, A.; Hodačová, J.; Rankovic, Z.; Kotora, M.; Kočovský, M. New Pyridine *N*-oxides as Chiral Organocatalysts in Allylation of Aromatic Aldehydes. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11335.
- Kadlčíková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kotora, M. Simple and Fast Synthesis of New Axially Chiral Bipyridine-*N,N'*-Dioxides for Highly Enantioselective Allylation of Aldehydes. *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 1279.
- Kadlčíková, A.; Kotora, M. Cross-Cyclotrimerization with Two Nitriles as a Synthetic Pathway to Unsymmetrically 3,3-Disubstituted bis(Tetrahydroisoquinolines). *Molecules*, **2009**, *14*, 2918.
- Kadlčíková, A.; Valterová, I.; Ducháčková, L.; Roithová, J.; Kotora, M. Lewis Base Catalyzed Enantioselective Allylation of α,β -Unsaturated Aldehydes. *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 9442.
- Ducháčková, L.; Kadlčíková, A.; Kotora, M.; Roithová, J. Oxygen Superbases as Polar Binding Pockets in Nonpolar Solvents. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 12660.
- Malkov, A. V.; Kysilka, O.; Edgar, M.; Kadlčíková, A.; Kotora, M.; Kočovský, M. A Novel Bifunctional Allyldisilane as a Triple Allylation Reagent in the Stereoselective Synthesis of Trisubstituted Tetrahydrofurans. *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7162.
- Kadlčíková, A.; Vlašaná, K.; Kotora, M. Enantioselective Epoxide Ring Opening Catalyzed by Bis(tetrahydroisoquinoline)-*N,N'*-Dioxides. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 415.

10. Abstrakt

Chirální *N,N'*-dioxidy mají široké využití jako katalyzátory enantioselektivních reakcí. Vyvinula jsem jednoduchou a efektivní metodu pro přípravu nových nesymetricky substituovaných axiálně chirálních bis(tetrahydroisochinolin)-*N,N'*-dioxidů, která je založena na smíšené [2+2+2]-cyklotrimerizaci tetraynu s benzonitrilem a (*R*)-tetrahydrofurankarbonitrilem, katalyzovaná pomocí $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ za podmínek mikrovlnného záření (schéma 1)^{1,2}.

Nejprve byly tyto chirální *N,N'*-dioxidy využity jako katalyzátory v enantioselektivních allylacích různě substituovaných aromatických, alifatických a α,β -nenasycených aldehydů. Příslušné homoallylalkoholy byly získány s enantioselektivitou až 99% ee. Dva z těchto homoallylalkoholů byly využity jako stavební bloky v syntéze přírodních látek. Jedním z příkladů je (*S*)-(-)-Goniothalamín (schéma 2)³. Poté byly chirální *N,N'*-dioxidy využity jako katalyzátory enantioselektivního otevírání *meso*-epoxidů za použití tetrachlorosilanu. Vzniklé halohydriny byly izolovány s průměrnými enantioselektivitami do 64% ee (schéma 3)⁴.



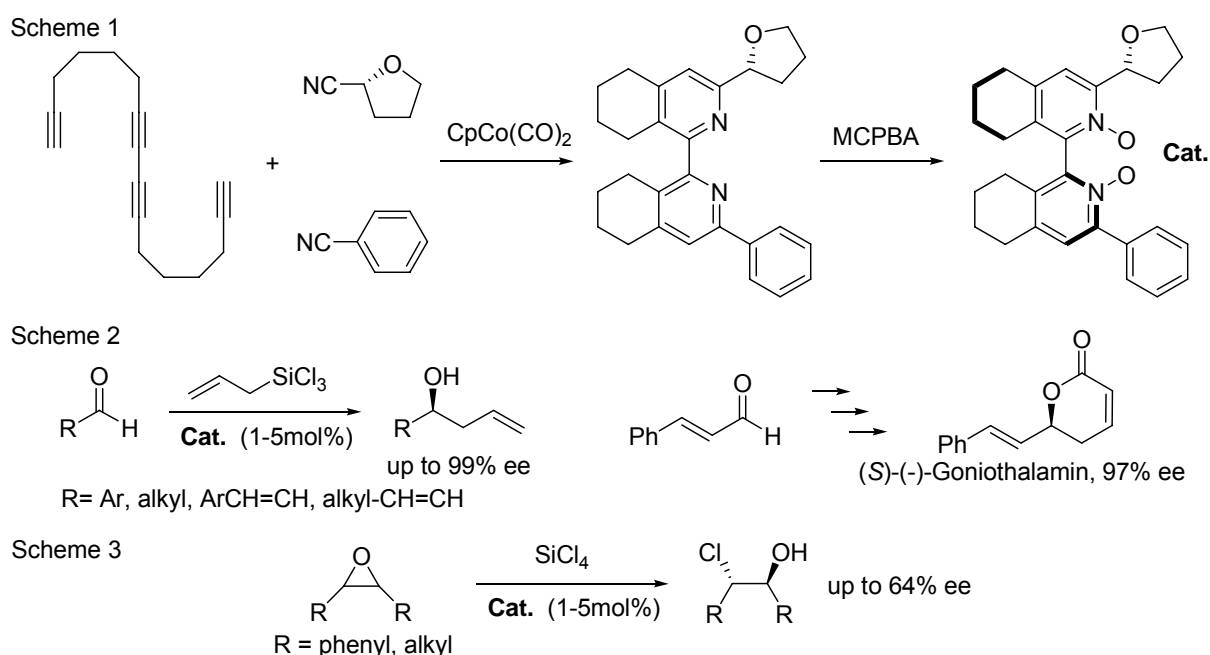
1. Kadlečková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *35*, 1279.

2. Kadlčíková, A.; Katora, M. *Molecules* **2009**, *14*, 2918.
3. Kadlčíková, A.; Katora, M.; Valterová, I.; Ducháčková, L.; Roithová J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442.
4. Kadlčíková, A.; Vlašáná, K.; Katora, M. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2011**, *76*, 415.

11. Abstract

Chiral *N,N'*-dioxides serve as very useful catalysts in various enantioselective reactions. I developed a simple and efficient method for preparation of new unsymmetrically substituted axially chiral bis(tetrahydroisoquinolines)-*N,N'*-dioxides, based on "one-pot" [2+2+2]-cyclootrimerization of a tetrayne with benzonitrile and (*R*)-tetrahydrofurancarbonitrile catalyzed by $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ under microwave irradiation (scheme 1)^{1,2}.

First, the prepared chiral *N,N'*-dioxides were used as catalysts in highly enantioselective allylations of variously substituted aromatic, aliphatic and α,β -unsaturated aldehydes. The corresponding homoallylcohols were obtained with ee up to 99%. Two obtained chiral homoallylcohols prepared by allylation were used as a building-blocks for synthesis of some natural products such as (*S*)-(-)-Goniothalamine (scheme 2)³. Second, the chiral *N,N'*-dioxides were also used for the epoxide ring opening of various *meso*-epoxides with tetrachlorosilane giving rise to chlorohydrines in moderate enantioselectivities (up to 64% ee) (scheme 3)⁴.



1. Kadlečková, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *35*, 1279.
2. Kadlečková, A.; Kotora, M. *Molecules* **2009**, *14*, 2918.

3. Kadlčíková, A.; Katora, M.; Valterová, I.; Ducháčková, L.; Roithová J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442.
4. Kadlčíková, A.; Vlašáná, K.; Katora, M. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2011**, *76*, 41.